



Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Vegyésmérnöki és Biomérnöki Kar

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Országos Tudományos Diákköri Dolgozat

**Enantiomertiszta piridino-, illetve piperidino-18-korona-6-éterek
szintézise és alkalmazása**

Készítette:

Rojik Eszter

I. évfolyamos gyógyszervegyész-mérnök MSc hallgató

Témavezetők:

Dr. Huszthy Péter
egyetemi tanár

Dr. Kupai József
MTA posztdoktor

2014

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném kifejezni hálámat témavezetőimnek, **Dr. Huszthy Péternek** és **Dr. Kupai Józsefnek**, hogy értékes tapasztalataikat átadva lelkiismeretesen irányították munkámat. Köszönöm a belém vetett bizalmukat, és hogy emberileg is sokat tanulhattam Tőlük.

Köszönöm a **Szürke és a Déli Labor valamennyi munkatársának**, hogy kollégáimnak tudhatom őket, és hogy bárkihez fordulhattam kérdésemmel, akár szakmáról akár a mindennapi élet dolgairól volt szó. Köszönöm **Dr. Tőrinci Mercédesznek**, aki az első pillanattól kezdve hasznos tanácsokkal látott el, és mindig segített, ha problémám akadt.

Köszönettel tartozom **Dr. Balogh György Tibornak**, aki a Richter Gedeon Nyrt.-ben lehetővé tette számos új vegyület pK_a értékének meghatározását.

Köszönöm **Dr. Kolonits Pálnak**, **Dr. Szöllősy Áronnak**, **Dr. Simon Andrásnak** és **Kiss Erzsébetnek** az NMR felvételeket, **Molnárné Bernáth Ritának** az IR spektrumok felvételét.

Szeretnék köszönetet mondani **Dr. Hegedűs Lászlónak** a hidrogénezési kísérletekben nyújtott segítségéért.

Köszönettel tartozom **Dr. Székely Györgynek**, aki a londoni Imperial College-ban végzett munkája során a kutatócsoportunkban előállított MIP monomerek polimerizációs és kioldódási kísérleteit végezte el.

Köszönöm **férjemnek**, **Németh Tamásnak**, aki szeretetével és támogatásával segítette ezen dolgozat létrejöttét.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	5
2. Irodalmi előzmények.....	7
2.1. A koronaéterek, királis koronaéterek.....	7
2.2. Heterociklusos egységet tartalmazó koronaéterek.....	9
2.3. Az organokatalízis	11
2.4. A hidrogénkötés katalizátorok.....	12
2.5. Nagy hígítású technika	13
2.6. A <i>Michael</i> -addíció jelentősége	14
2.7. Molekuláris lenyomatú polimerek (MIP)	15
3. Elméleti rész.....	18
3.1. Célkitűzés	18
3.2. A potenciális organokatalizátor előállítása.....	19
3.3. Próbareakciók.....	23
3.4. A MIP monomereként szolgáló piridin-származékok előállítása.....	25
3.5. Mérési eredmények	30
3.6. A potenciális organokatalizátorok pK_a értékeinek meghatározása.....	35
4. Kísérleti rész	37
4.1. Alkalmazott vizsgálati módszerek.....	37
4.2. A preparatív munka részletes ismertetése	38
4.2.1. (4 <i>S</i> ,14 <i>S</i>)-(-)-19-Klór-4,14-dimetil-6,9,12-trioxa-3,15,21-triazabiciklo[15.3.1]henejkoza-1(21),17,19-trién-2,16-dion [(<i>S,S</i>)- 10] előállítása .	38
4.2.2. (4 <i>S</i> ,14 <i>S</i>)-(-)-19-Klór-4,14-diizobutil-6,9,12-trioxa-3,15,21-triazabiciklo[15.3.1]henejkoza-1(21),17,19-trién-2,16-dion [(<i>S,S</i>)- 11] előállítása .	39
4.2.3. (4 <i>S</i> ,14 <i>S</i>)-(-)-4,14-Dimetil-6,9,12-trioxa-3,15,21-triazabiciklo[15.3.1]henejkoza-1(21),17,19-trién-2,16-dion [(<i>S,S</i>)- 12] előállítása .	40
4.2.4. (4 <i>S</i> ,14 <i>S</i>)-(-)-4,14-Dimetil-6,9,12-trioxa-3,15,21-triazabiciklo[15.3.1]henejkozán-2,16-dion [(<i>S,S</i>)- 13] előállítása.....	41
4.2.5. (4 <i>S</i> ,14 <i>S</i>)-(-)-4,14-Diizobutil-6,9,12-trioxa-3,15,21-triazabiciklo[15.3.1]henejkozán-2,16-dion [(<i>S,S</i>)- 14] előállítása.....	42
4.2.6. (4 <i>S</i> ,14 <i>S</i>)-4,14-Dimetil-6,9,12-trioxa-3,15,21-triazabiciklo[15.3.1]henejkozán-2,16-dition [(<i>S,S</i>)- 15] előállítása.....	43
4.2.7. (4 <i>S</i> ,14 <i>S</i>)-(+)-19-Alliloxi-4,14-dimetil-3,6,9,12,15-pentaoxa-21-azabiciklo[15.3.1]henejkoza-1(21),17,19-trién [(<i>S,S</i>)- 16] előállítása.....	43

4.2.8. 4-(Alliloxi)-2,6-bisz(metoximetil)piridin (17) előállítása	44
4.2.9. 4-Oxo-4 <i>H</i> -pirán-2,6-dikarbonsav (18) előállítása	45
4.2.10. 4-Oxo-1,4-dihidropiridin-2,6-dikarbonsav (19) előállítása	45
4.2.11. 4-Klórpiridin-2,6-dikarbonildiklorid (20) előállítása	46
4.2.12. A <i>Michael</i> -addíciós próbareakció általános leírása	46
4.2.13. Dimetil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2,6-dikarboxilát (30) előállítása.....	47
4.2.14. Dimetil-4-benziloxipiridin-2,6-dikarboxilát (31) előállítása	47
4.2.15. (4-Benziloxipiridin-2,6-diil)dimetanol (32) előállítása	48
4.2.16. 4-Benziloxipiridin-2,6-dimetanol-di- <i>p</i> -toluolszulfonát (33) előállítása	48
4.2.17. (4 <i>S</i> ,14 <i>S</i>)-(+)-19-Benziloxi-4,14-dimetil-3,6,9,12,15-pentaoxa-21- azabiciklo[15.3.1]henejkoza-1(20),17,19-trién [(<i>S,S</i>)- 35] előállítása.....	49
4.2.18. (4 <i>S</i> ,14 <i>S</i>)-(+)-4,14-Dimetil-3,6,9,12,15-pentaoxa-21- azabiciklo[15.3.1]henejkoza-1(20),17-dién-19-on [(<i>S,S</i>)- 36] előállítása	49
4.2.19. Dimetil-4-alliloxipiridin-2,6-dikarboxilát (37) előállítása.....	50
4.2.20. (4-Alliloxipiridin-2,6-diil)dimetanol (38) előállítása	51
5. Az eredmények összefoglalása	52
6. Irodalomjegyzék.....	54

Rövidítések jegyzéke

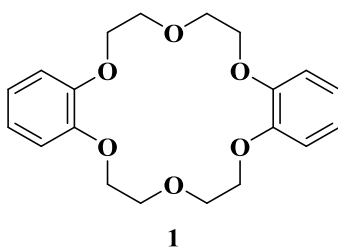
Ac ₂ O	ecetsavanhidrid
AcOH	ecetsav
AIBN	α,α' -azoizobutironitril
aq.	vizes oldat
Br-PEA	1-(4-brómfenil)etilamin
Bn	benzilcsoport
Boc	<i>tert</i> -butoxikarbonil-csoport
c	koncentráció (g/100 ml)
δ	kémiai eltolódás
DBU	1,8-diaza-biciklo[5,4,0]-7-undecén
DCM	diklórmétán
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
DMSO	dimetil-szulfoxid
DNS	dezoxiribonukleinsav
EDMA	etilénglikol-dimetakrilát
EWG	elektronszívó csoport
IR	infravörös spektrum
<i>J</i>	csatolási állandó
<i>Hünig</i> -bázis	diizopropiletil-amin
MIP	molekuláris lenyomatú polimer
NIP	nem imprintelt polimer
NMR	mágneses magrezonancia
NO ₂ -PEA	1-(4-nitrofenil)etilamin
PEA	1-feniletilamin
Ph	fenilcsoport
Py	piridin
R _f	vékonyréteg-kromatográfiás retenció faktor
sz.h.	szobahőmérséklet
THF	tetrahidrofurán
Ts	tozilcsoport (<i>p</i> -toluolszulfonil-csoport)
TsCl	<i>p</i> -toluolszulfonsav-klorid
VRK	vékonyréteg-kromatográfia
1-NEA	1-(1-naftil)etilamin
2-NEA	1-(2-naftil)etilamin

1. Bevezetés

A molekulák kölcsönös felismerésére a természetben számtalan példát találunk. Ezen jelenség működése révén kettő vagy több molekula egy molekulahalmazból szelektíven kiválasztja egymást és rendezett szerkezetet, komplexet alkot. Ide sorolható többek között az immunrendszer alapját képző antitest–antigén kölcsönhatás, a DNS kettős spiráljának kialakulása, a szubsztrát, inhibitor és koenzim specifikus kapcsolódása az enzim aktív centrumához, a természetes ionhordozók szelektív fémion megkötő képessége és transzportja a biológiai membránokon keresztül.

A komplexeket, melyek a molekuláris felismerés révén jöttek létre, nem kovalens kötések tartják össze, hanem a sztereoelektronikus szempontból komplementer csoportok közötti, általában több ponton ható másodlagos kötőerők. Ide tartozik például az elektrosztatikus vonzás, a hidrogénkötés, az ion–dipól kapcsolat, a π – π kölcsönhatás, valamint a *van der Waals*-féle erők. A kapcsolat erősségét növeli, ha minél több ponton minél nagyobb számú vonzó kölcsönhatás alakul ki taszító hatások nélkül, vagy ezek minimális fellépésével. Taszító hatás lehet például két nemkötő csoport vagy atom közötti szterikus feszültség [1].

A molekuláris felismerést korábban kizárólag biológiai jelenségnek tartották, de a szupramolekuláris kémia fejlődésével bebizonyosodott, hogy ez a jelenség kiterjeszthető az élettelen természetre is. Az ilyen irányú kutatások egyik úttörője *Pedersen* volt, aki számos poliéter típusú makrociklusos vegyületet szintetizált, melyeket koronaétereknek nevezett el. A későbbiekben *Pedersen* létrehozta rendszerét [2] a koronaéterek elnevezésére, az elnevezés megkönnyítésére rövidített neveket javasolt, így a név elején a szénhidrogén gyűrűk száma és fajtája jelenik meg, majd az összehézatomszám a poliéter gyűrűben, aztán a korona mint osztálymegjelölő név, végül az oxigénatomszám a poliéter gyűrűben. Ezek szerint a dibenzo-18-korona-6-éter (**1**) a 18 tagú gyűrűben 6 oxigénatomot tartalmaz (1. ábra).

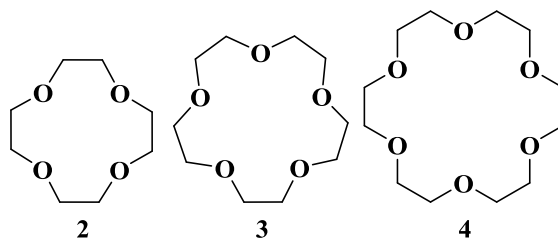


1. ábra

Pedersen kimutatta, hogy ezek a vegyületek üregméretüktől függően eltérő stabilitású komplexeket képeznek kémiaiailag hasonló fémionokkal [2]. Így a 12 tagú gyűrűben négy

oxigénatomot tartalmazó 12-korona-4-éter (**2**) a Li^+ ionnal, a 15 tagú gyűrűben öt oxigénatomot tartalmazó 15-korona-5-éter (**3**) a Na^+ ionnal és a 18-korona-6-éter (**4**) pedig a K^+ ionnal képez nagy szelektivitással stabil komplexet (2. ábra).

A makrociklusok előállításánál és tanulmányozásánál kezdetben csak a fémionok komplexálására irányultak a kutatások, mely később kiterjedt a szerves kationok, anionok, illetve semleges molekulák komplexálására alkalmas makrociklusok szintézisére is, ezt a kutatási területet ma szupramolekuláris kémiának hívják.



2. ábra

E kutatási terület elismerését jelzi, hogy a makrociklusok kutatásában végzett úttörő munkásságukért *Pedersennek, Cramnek és Lehnnek* ítelték oda az 1987. évi kémiai Nobel-díjat. Az 1970-es évektől kezdve a koronaéterek egyik kutatási központja *Bradshaw, Izatt, Lamb és Christensen* professzorok munkássága nyomán a Brigham Young egyetem lett. Itt dolgozott témavezetőm, *Huszthy Péter* is 1985 és 1993 között, majd hazatérve Magyarországon is ebben a témában folytatta kutatásait, amelyekhez társtémavezetőm, *Kupai József* támogatása révén csatlakozhattam.

2. Irodalmi előzmények

2.1. A koronaéterek, királis koronaéterek

A királis vegyületek enantiomertiszta formában való előállítás és elválasztása a közelmúltban jelentőssé vált az ipar számára (élelmiszer- és kozmetikaipar, valamint gyógyszer- és növényvédőszer-gyártás), ennek köszönhetően a királis koronaéter típusú vegyületek jelentősége az utóbbi években folyamatosan nő, mert enantioszelektív komplexképzésük következtében kiválóan alkalmasak racemátok rezolválására.

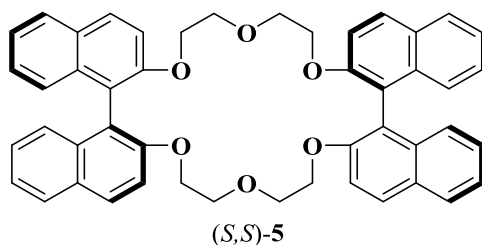
Az enantiomerfelismerés, melynek során a királis gazdamolekula eltérő kölcsönhatásba lép a vendégmolekula enantiomerjeivel, a molekuláris felismerés egyik speciális fajtája. Ez a jelenség igen gyakran fordul elő a természetben, szemléletes példa erre az egyféle konfigurációjú cukrok és aminosavak beépülése és lebomlása a metabolizmus során. A királis gazdamolekula eltérő stabilitású komplexeket képez a vendégmolekula enantiomerjeivel (termodinamikai kontroll), a komplexképzés sebessége is eltérhet (kinetikai kontroll), valamint a kialakult (egymással diasztereomer viszonyban lévő molekulakomplexek) disszociációjának sebessége is különböző lehet, ez a komplex kinetikai stabilitására jellemző [3–5].

A ligandum–vendégmolekula komplexek stabilitása a komplex stabilitási állandó (K) logaritmusának nagyságával jellemezhető ($\log K$).

A gazda- és a vendégmolekula között kialakult kölcsönhatásban az alábbi három tényező a legfontosabb:

- a gazdamolekula elektronban szegény aromás gyűrűjének és a vendégmolekula elektronban gazdag aromás gyűrűjének π – π kölcsönhatása,
- hárompontos hidrogénkötés a makrogyűrű alternáló heteroatomjai és az ammóniumsó protonja között,
- szterikus gátlás a ligandum kiralitáscentrumain található szubsztituensek és az ammóniumsó szénatomjaihoz kapcsolódó hidrogénjei között [6–9].

Stoddart és munkatársai állították elő az első enantiomertiszta koronaétert [10], de a koronaéterek enantiomerfelismerő-képességének vizsgálatát *Cram és munkatársai* közzölték elsőként az optikailag aktív (S,S)-5 bisz(binaftil)-22-korona-6-éter (3. ábra) gazdamolekula és származékainak, valamint protonált szerves primer aminok enantiomerjeinek a kölcsönhatását vizsgálva [11, 12].



3. ábra

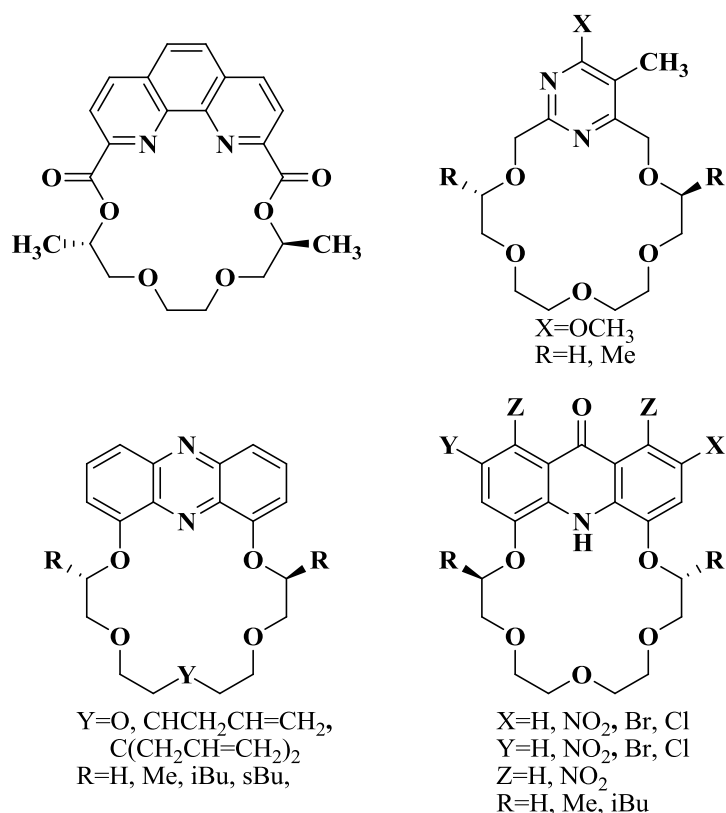
Az enantiomertiszta királis koronaéterek felhasználhatók királis ammóniumsók elválasztására extrakciós módszerrel [13, 14], folyadékmembránon keresztül történő transzport révén [15] és kromatográfia alkalmazásával [16, 17]. Elektródba beépítve [18] enantiomerarány- és koncentráció mérésére is alkalmassá váltak [19, 20], valamint aszimmetrikus szintéziseknél katalizátorként is alkalmazhatók [21, 22].

Az (S,S)-5 makrociklus előállítására óta számos koronaétert szintetizáltak [21], ezek az alábbi csoportokba sorolhatók:

- aminosavakból, aminokból és származékaikból levezethető koronaéterek,
- binaftil egységet tartalmazó koronaéterek,
- borkósavból és származékaiból levezethető koronaéterek,
- fenolszármazékokat tartalmazó koronaéterek,
- heterociklusos egységet tartalmazó koronaéterek,
- szénhidrát alapú koronaéterek.

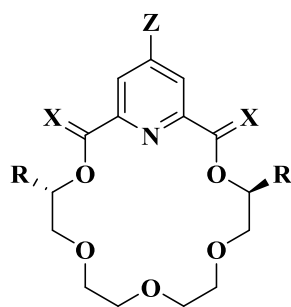
2.2. Heterociklusos egységet tartalmazó koronaéterek

Az irodalomban számos nitrogéntartalmú heterociklus egységet tartalmazó koronaéter ismert, eddig beszámoltak fenantrolin [23], pirimidin [24], fenazin [25, 26], akridin és akridon [25, 27–29] egységet tartalmazó koronaéterek szintéziséről (4. ábra).



4. ábra

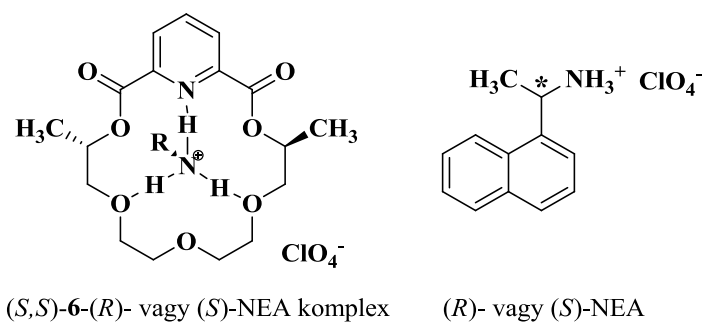
Az első olyan koronaétert, amely piridin egységet tartalmaz *Cram és munkatársai* állították elő 1974-ben [30]. Ugyanez a kutatócsoport közölte először, hogy a piridin egységet tartalmazó 18-korona-6-éter típusú makrociklusok piridinjének nitrogénatomja erősebb hidrogénkötést létesít a vizsgált kationokkal, mint az éter oxigén atomja [31,32]. Ennek és az aromás gyűrűnek köszönhetően a piridino-18-korona-6-éterek a 18-korona-6-éternél sokkal nagyobb komplexálási képességet mutatnak nehézfémionokkal és protonált primer aminokkal szemben [7]. A megnövekedett komplexképzési hajlamot tapasztalva azóta számos más piridino-18-korona-6-éter származékot is szintetizáltak [20, 33, 34] (5. ábra).



$X = H_2, O$
 $Z = H, OCH_2CH=CH_2$
 $R = Me, iPr, iBu, sBu, tBu$

5. ábra

Bradshaw és munkatársai előállították az (S,S)-**6** piridino-diészter-18-korona-6-éter (R)- és (S)-[1-(α -naftil)etil]ammónium-perkloráttal (1-NEA) képzett mindkét diasztereomer komplexét röntgenkristallográfiás vizsgálatokra alkalmas kristályok formájában [3, 33] (6. ábra). A vizsgálatok kimutatták, hogy kristályos formában a heterokirális [(S,S)-**6**–(R)-NEA] komplex a stabilabb, mert ebben a hárompontos hidrogénkötést és az aromás gyűrűk közötti π – π vonzó kölcsönhatást a szterikus gátlás nem gyengíti olyan mértékben, mint a homokirális [(S,S)-**6**–(S)-NEA] komplex esetében [8, 35].



6. ábra

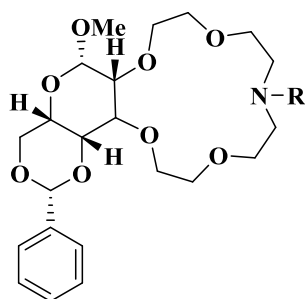
A fenti irodalmi példából látható, hogy a királis piridino-koronaéter váz alkalmas enantiomerek elválasztására, ezért irányult a figyelmünk az ilyen szerkezeti elemet tartalmazó organokatalizátorok szintézise felé.

2.3. Az organokatalízis

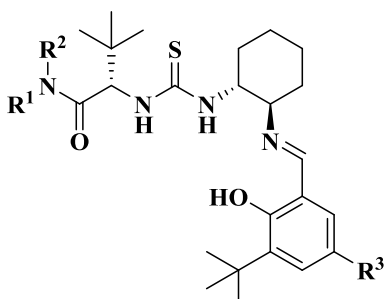
Az organokatalízis egy viszonylag új és növekvő érdeklődést keltő területe az enantioszelektív szintézisek témakörének. Organokatalízisnek hívjuk azt a jelenséget, amikor egy szerves, fémionmentes vegyület szerves reakciókat katalizál. Az organokatalizátor egy organokatalízisre képes molekula.

Az aszimmetrikus organokatalízis az organokatalízis olyan fajtája, melynél egy királis szerves molekula (az organokatalizátor) egy aszimmetrikus reakcióban (pl. *Michael*-, *Darzens*-, *Diels–Alder*-, *Strecker*-reakció vagy aldol-dimerizáció) szelektíven csak az egyik enantiomer keletkezését segíti elő. Ennek mértékét az enantiomerfelesleggel jellemezhetjük [jelölése: ee (enantiomeric excess)].

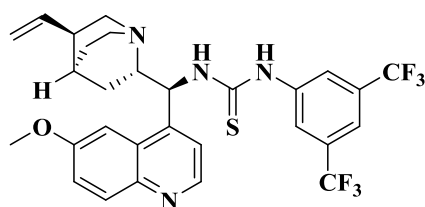
A katalizátornak azon képessége felelős az organokatalitikus aktivitásért, hogy alkalmas kovalens és nemkovalens kötéseket létrehozni a szubsztráttal [36–42]. Az irodalomban számos organokatalizátor típus ismert [43, 44] (7. ábra).



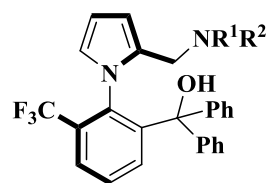
cukor alapú koronaéterek
katalizált reakció: *Michael*-addíció



tiokarbamid-származékok
katalizált reakció: *Strecker*-reakció



cinkona-származékok
katalizált reakció: nitroalkén-addíció



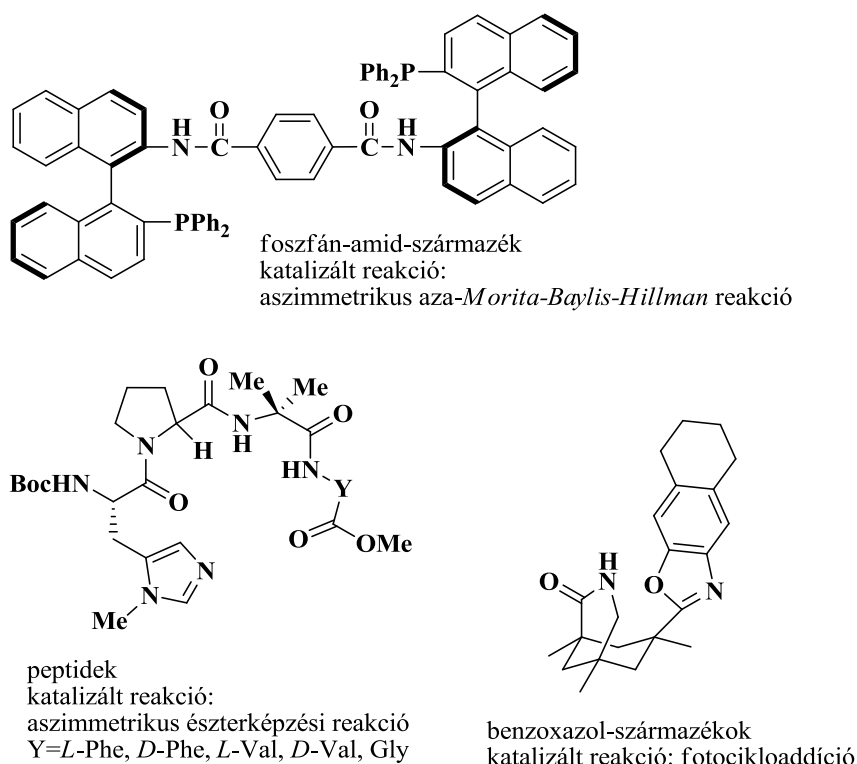
fenil-pirrol származékok
katalizált reakció:
diethyl-cink addíció benzaldehidre

7. ábra

2.4. A hidrogénkötés katalizátorok

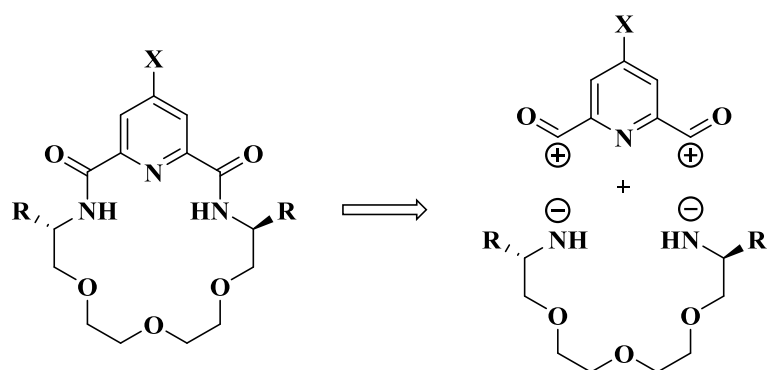
A kis molekulájú királis hidrogénkötés donorokkal végzett enantioszelektív szintézis az aszimmetrikus katalízis egy határterületévé jött létre. Szerves kémikusok felfedezték, hogy a kis móltömegű fémionmentes, különböző hidrogénkötésekkel rendelkező komplementer funkcionalitású és/vagy szerkezeti egységet tartalmazó, szintetikus molekulák a szubsztrátok széles körében nagy enantioszelektivitással katalizálnak számos C–C vagy C–heteroatom kötés kialakításával járó reakciót. Ez a fémeknek a karbonilcsoport nemkötő elektronpárjainak koordinálása helyett, a hidrogénkötések aktiváló hatásán és az elektrofilek körüli királis környezet biztosításán alapul. Az ilyen típusú katalízist egy általános szintézis alapelveként használhatjuk [43, 45–48].

Savamid típusú katalizátorokat mint például foszfán-amid-, peptid-, és benzoxazol-származékok, szintén számos reakcióban alkalmaztak [49–51]. A 8. ábra néhány jellemző amid típusú organokatalizátort szemléltet. Ezek a példák készítették minket arra, hogy kutatócsoportunkban hasonló származékok előállításával foglalkozzunk.



8. ábra

Kutatócsoportunkban savas egységnek savamid csoportot, bázikus egységnek piridingyűrűt, királis vázú enantiomertiszta koronaétergyűrűt választottuk. A bisz-savamid típusú piridino-koronaéter előállításához két bifunkciós vegyületet kell reagáltatnunk (9. ábra).

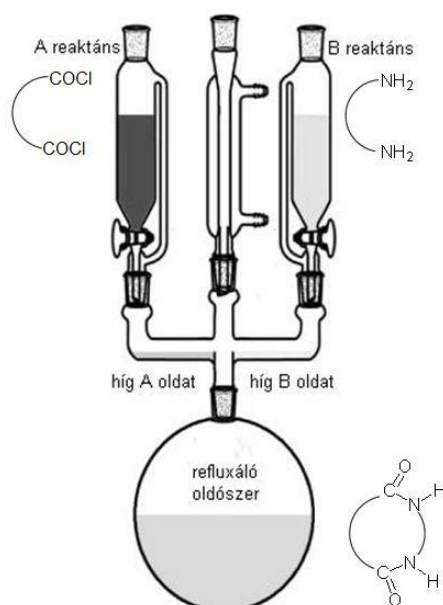


9. ábra

Az irodalomban a bifunkciós koronaéterek reakcióihoz az egyik leggyakrabban használt módszer a nagy hígítású technika.

2.5. Nagy hígítású technika

A makrociklizáció S_N2 mechanizmusának a *Kyba és munkatársai* által kidolgozott nagy hígítású technika kedvez, e módszer alkalmazása során két csepegtető tölcserből azonos moláris mennyiségű kiindulási anyag oldatát csepegtették a kezdetben csak tiszta oldószert tartalmazó lombikba, ezzel elkerülték az intermolekuláris polimerizációs mellékreakciót és az intramolekuláris gyűrűzárásnak kedvező körülményeket alakítottak ki [52] (10. ábra).

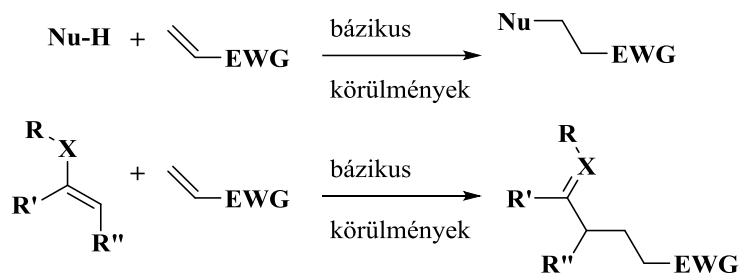


10. ábra

Az új organokatalizátorokat több aszimmetrikus reakcióban, pl.: *Michael*-addícióban tervezzük alkalmazni.

2.6. A Michael-addíció jelentősége

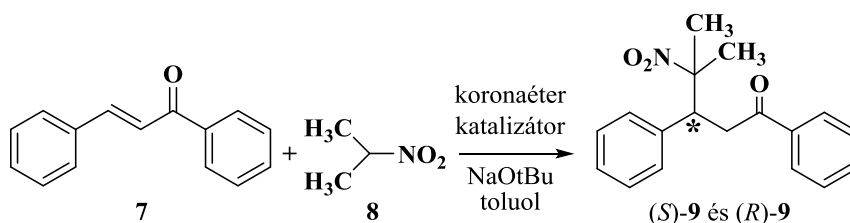
A Michael-addíció egy anion vagy egy kellően nukleofil reagens (enol, enamín stb.) báziskatalizálta nukleofil addíciója egy α,β -telítetlen vegyületre (11. ábra).



11. ábra

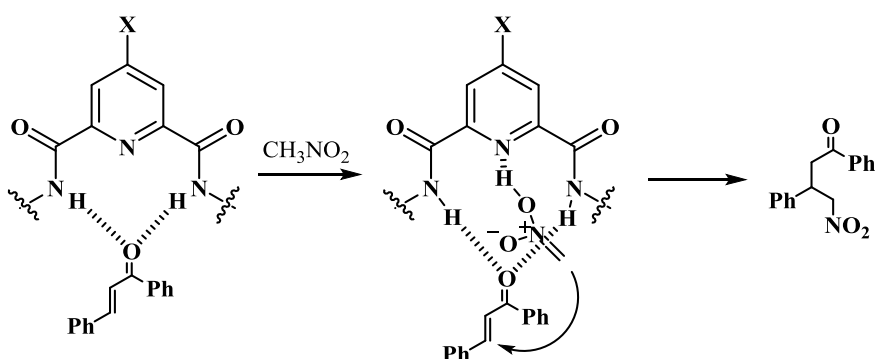
A Michael-addíció egy meglehetősen nagy jelentőséggel bíró szén–szén kapcsolási reakció. Egyes természetes anyagok totálszintézisének kulcslépésében, az aszimmetrikus transzformáció során fontos szerepe van, például a rovarölőszerként is alkalmazott (-)-sztrichnin szintézisében [53]. A nitroalkánok fontos prekursorai számos, a Michael-addíciós reakció során keletkező, szerves vegyületnek, úgymint aminokarbonil vegyületeknek, aminoalkánoknak, pirrolidineknek és sok más, a nitrocsoport redukciójával nyerhető származéknak [54, 55]. Egy GABA_B receptor antagonist γ -aminosav, az (R)-baclofen-hidroklorid szintézisének egy fontos kulcsintermedierét is egy nitroalkán elektronban szegény alkénre történő konjugált addícióval lehet előállítani.

Az irodalomban sok példát találunk a nitroalkánok α,β -telítetlen vegyületekre való addíciójára. Példaként említhetők egy királis Lewis-sav [56] vagy prolin és származékai jelenlétében [57], királis fázistranszfer katalízis alkalmazásával [58] végrehajtott addíciós reakciók. Ezek közös jellemzője az alacsony-közepes enantioszelektivitási érték. D-Glükóz alapú azakoronaéter-származékok katalizálták hatékonyan a 2-nitropropán kalkon származékokra történő aszimmetrikus konjugált addíciót. A legjobb enantioszelektivitást eddig a Bakó Péter és csoportja által kidolgozott D-glükóz alapú koronaéterek katalizálta reakcióban [59–66] (12. ábra), valamint a Shibaki és csoportja által kidolgozott lantánium trisz-binaftoxid katalizátor alkalmazása esetén érték el [56]. A 7 kalkon és 2-nitropropán (8) reakciójában a 9 Michael-adduktot sikerült előállítaniuk magas enantiomerfelesleg értékekkel (12. ábra).



12. ábra

A sikeres királis azakoronaéter alapú katalitikus reakciók késztettek arra, hogy enantiomertiszta piridino-koronaétereket állítsunk elő, és alkalmazzuk őket nitroalkánok kalkonokra történő konjugált addíciójában. A piridino-koronaéter makrogűrűje is merev szerkezetű, így új aszimmetrikus organokatalizátorok királis vázaként szolgálhat. A feltételezett mechanizmust a 13. ábrán mutatom be.



13. ábra

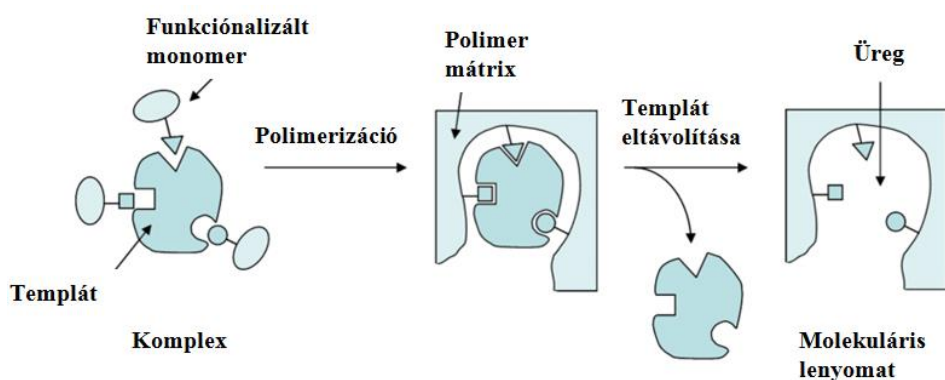
2.7. Molekuláris lenyomatú polimerek (MIP)

Az új piridino-koronaéter-származékokat egy másik, az elválasztástechnikában fontos területen is tervezzük alkalmazni.

A molekuláris lenyomatú polimerek (molecularly imprinted polymers, MIP) molekuláris felismerő képességük révén a közelmúltban jelentős szerepre tettek szert az elválasztástechnikában, a katalízisek során, szenzormolekulákban és célzott hatóanyag leadású készítményekben [67]. Ezen vegyületek egyik figyelemre méltó tulajdonsága abban rejlik, hogy előre kialakított, királis célmolekulákra szelektív kötőhelyekkel rendelkezhetnek [68, 69].

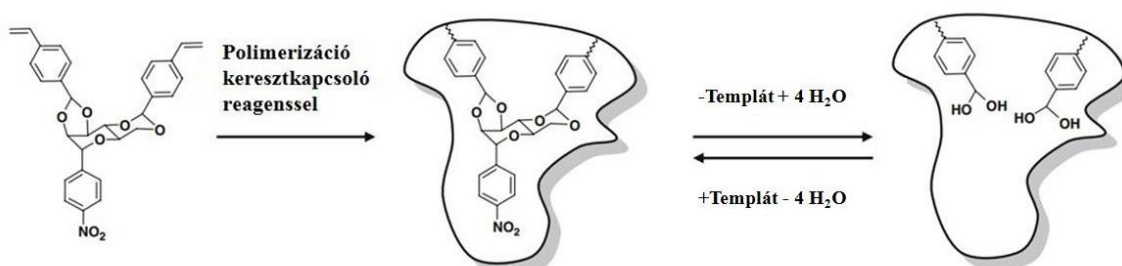
A hagyományos királis szelektormolekulákkal összevetve számos előnnyel rendelkeznek, szintézisük viszonylag egyszerű, könnyen méretnövelhetőek, olcsók, hő- és mechanikus kezelésnek, savas és lúgos közegnek jobban ellenállnak [70]. A molekuláris lenyomatú polimereket kiterjedten alkalmazzák a királis kromatográfiában [71], kapilláris elektro-kromatográfiában [72], szilárd fázisú extrakciókban [73], szenzorként [74], katalizátorként [75] és gyógyszerhordozóként [76].

A molekuláris lenyomat készítése olyan folyamat, mely során specifikus kötőhellyel rendelkező polimer mátrixot alakítanak ki a templáthatás következtében [77] (14. ábra).



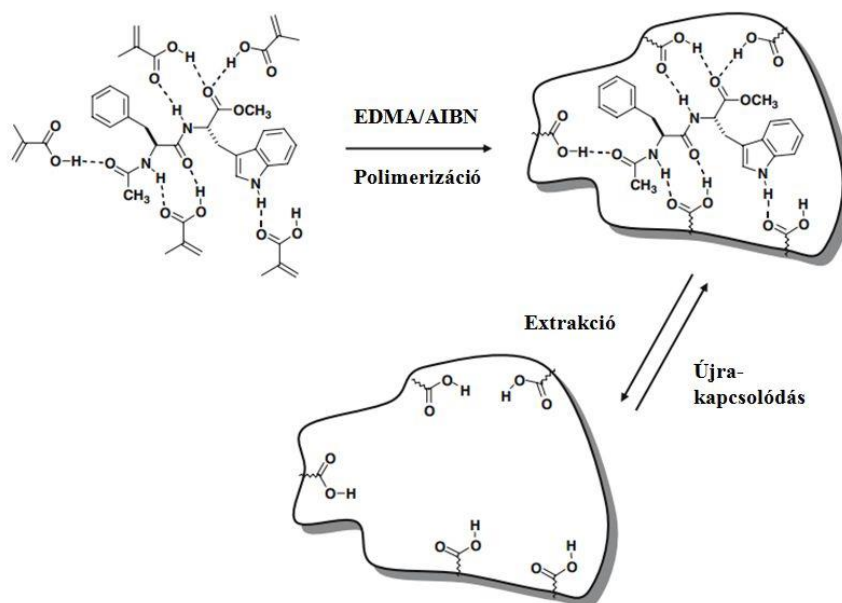
14. ábra

A MIP kötőhelyek kialakulhatnak kovalens vagy nemkovalens kötéssel. A Wulff [78] által kidolgozott kovalens lenyomatú technika során alkalmazott templátok kovalensen rögzített polimerizálható funkciós csoportokkal rendelkeznek, a kopolimerizáció során makropórusos rendszer alakul ki. A templátot kémiai úton hasítják, a megmaradó molekularész pedig alak- és méretspecifikus kötőhelyként szolgálhat [78]. A 15. ábrán a polimerizációt, majd a templát kioldását mutatom be.



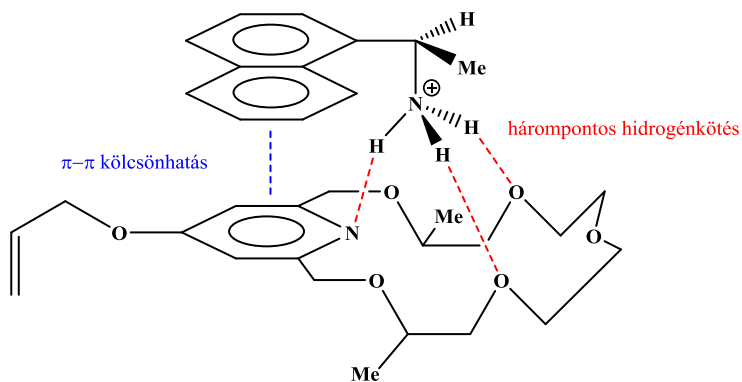
15. ábra

A Mosbach és munkatársai [79] által leírt nemkovalens esetben pedig gyenge intermolekuláris kölcsönhatások révén rögzül a templát, eltávolítása pedig reverzibilisen valósítható meg (16. ábra).



16. ábra

Munkám során a fent említett, nemkovalens kötődéssel létrejövő kölcsönhatásokkal (π - π kölcsönhatás, hidrogénkötés) terveztem reverzibilisen megkötni a különböző vendégmolekulákat (17. ábra).

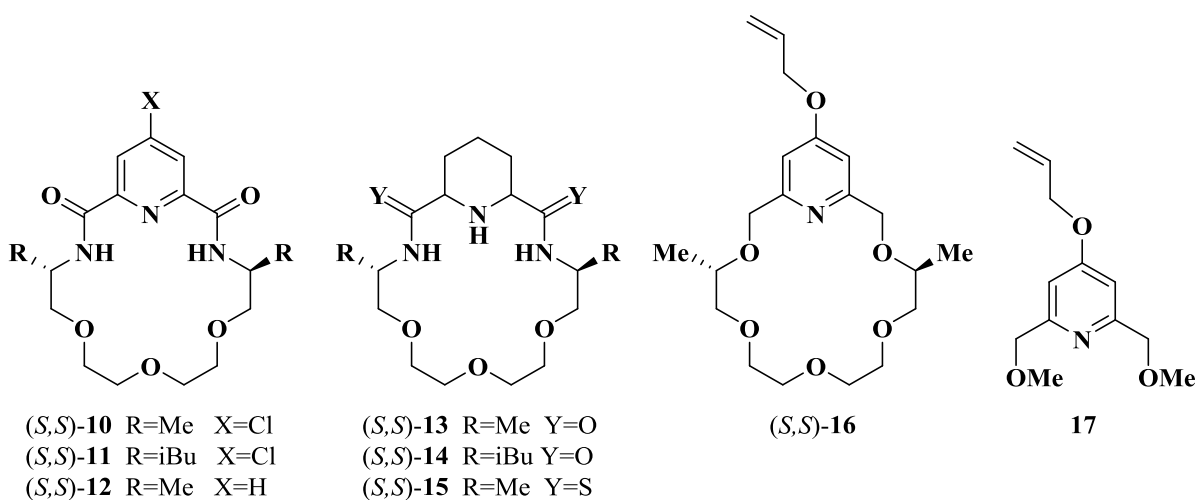


17. ábra

3. Elméleti rész

3.1. Célkitűzés

Munkám célja a kereskedelemből könnyen beszerezhető és viszonylag olcsó alapanyagokból kiindulva olyan piridinszármazékok szintézise volt, melyek a megfelelő királis (az aszimmetriacentrumain metil-, illetve izobutylcsoportot tartalmazó) diaminokkal reagáltatva optikailag aktív piridino-18-korona-6-éter származékokat [(S,S)-**10**–(S,S)-**12**] adnak. Az így kapott (S,S)-**12** piridino-koronaétert a jóval bázikusabb (S,S)-**13** piperidino-koronaéterre alakítottam. Továbbá célom volt a kutatócsoportunkban korábban előállított izobutylcsoportokat tartalmazó királis koronaéteren is elvégezni ezt az átalakítást az (S,S)-**14** analogonhoz jutva. A bázikusság növelése érdekében az (S,S)-**13** savamid típusú piperidino-koronaétert Lawesson-reagens jelenlétében az (S,S)-**15** tiosavamid típusú piperidino-koronaéterre is terveztem alakítani (18. ábra). Az előbb említett királis szelektormolekulákat aszimmetrikus *Michael*-reakciókban, mint lehetséges organokatalizátorokat terveztem tesztelni. Emellett a piridingyűrű 4-es helyzetében lévő halogénatomnak az enantioszelektivitásra gyakorolt hatását kívántam tanulmányozni.

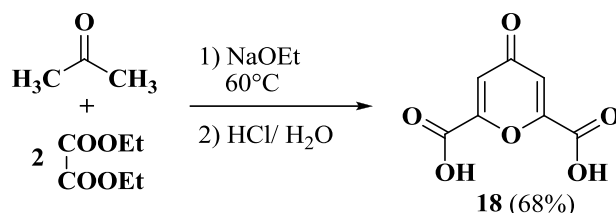


18. ábra

Továbbá célul tűztam ki a kereskedelemből könnyen beszerezhető és viszonylag olcsó alapanyagokból kiindulva a MIP monomereként alkalmazandó királis (S,S)-**16** piridino-18-korona-6-éter, valamint a 2-es és 6-os helyzetben metoximetil-csoportokkal szubsztituált **17** 4-allyloxi-piridin-származék előállítását (18. ábra).

3.2. A potenciális organokatalizátor előállítása

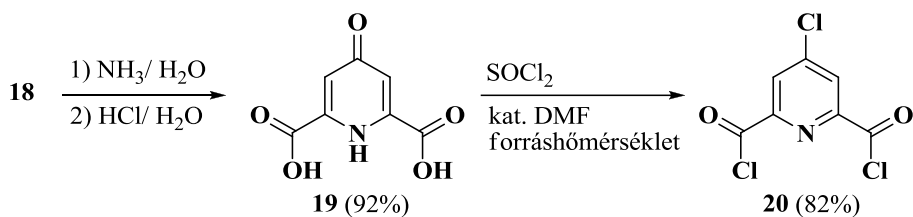
A szintézisút első lépésében irodalmi [80] módszer szerint, a kereskedelemből könnyen és viszonylag olcsón beszerezhető, acetont dietil-oxaláttal nátrium-etilát jelenlétében reagáltatva, majd a kapott adduktot koncentrált sósavval megsavanyítva kelidonsavat (**18**) kaptam (19. ábra). A tiszta termék olvadáspontja és IR spektruma megegyezett az irodalomban leírtakkal [80].



19. ábra

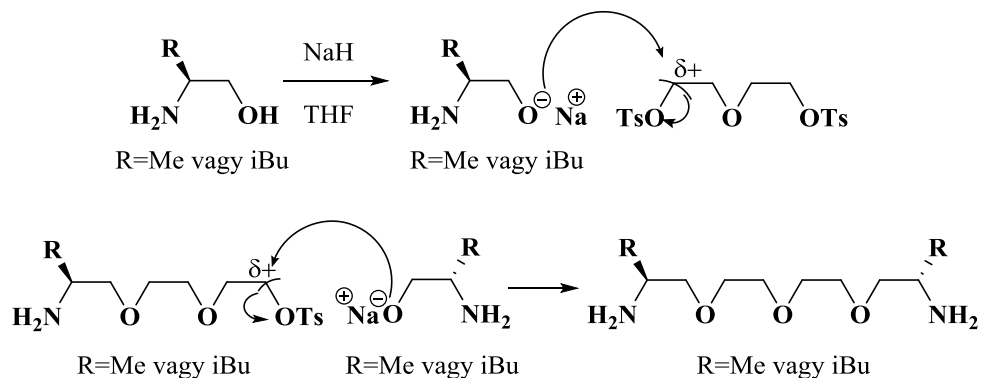
A kelidámsavat (**19**) a kelidonsav (**18**) ammóniával való reakciójában képzett diammónium-sóból sósavas kezeléssel állítottam elő, a nyers terméket aktív szénen derítéssel vízből átkristályosítottam. A tiszta termék olvadáspontja és IR spektruma megegyezett az irodalomban leírtakkal [80].

A kelidámsavat (**19**) irodalmi módszer szerint [81] tionil-kloriddal katalitikus mennyiségű dimetilformamid jelenlétében reagáltatva 4-klórpipridin-2,6-dikarbonil-dikloriddá (**20**) alakítottam (20. ábra).



20. ábra

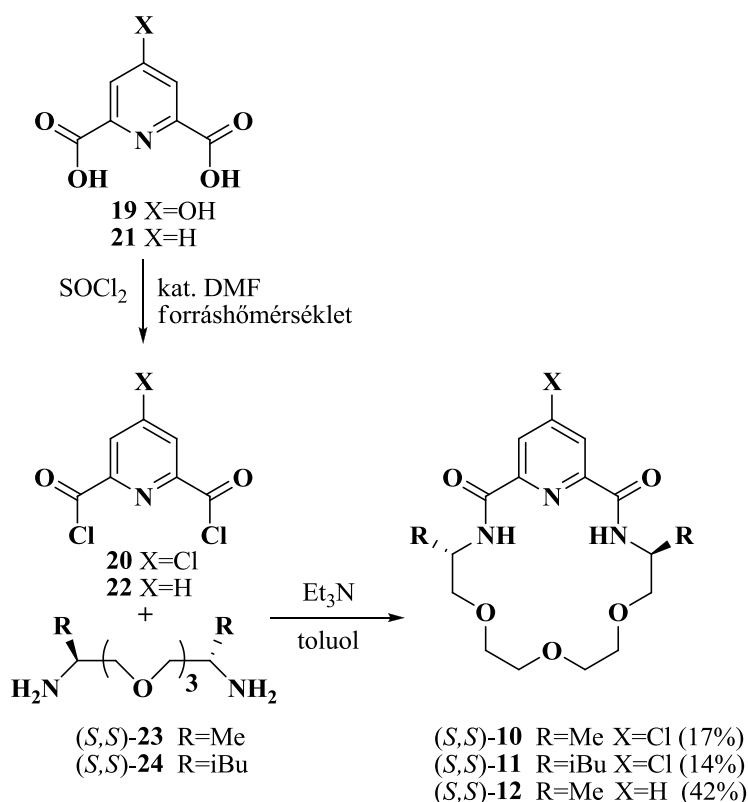
A kutatócsoportunkban a gyűrűzáráshoz szükséges királis diaminokat irodalmi módszer analógiájára a megfelelő aminoalkoholokból kiindulva állították elő [82] (21. ábra).



A kutatócsoportban nagy mennyiségben rendelkezésre álló piridin-2,6-dikarbonsavból (**21**) tionil-kloriddal előállított **22** biszavkloridot és a 4-klórpíridin-2,6-dikarbonil-dikloridot (**20**), a korábban ismertett nagyhígítású technika alkalmazásával, a kiralitáscentrumain metil-[(*S,S*)-**23**], illetve izobutylcsoportot tartalmazó [(*S,S*)-**24**] diaminokkal gyűrűvé zártam, így jutottam az új potenciális organokatalizátorokhoz [(*S,S*)-**10**–(*S,S*)-**12**], melyeket oszlopkromatográfiás úton tisztítottam. Az új származékokat IR, ¹H NMR, ¹³C NMR és MS vizsgálatok alapján azonosítottam (22. ábra).

A gyűrűzárási reakció minden esetben enantiomertiszta koronaétert eredményezett. Ezt egyrészt onnan feltételezhetjük, hogy a makrociklizációs reakcióban a kiralitáscentrum nem volt érintett, másrészt diasztereomerek keletkezését az NMR felvételekkel is ki tudtuk volna mutatni.

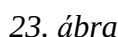
Ezek a piridino-koronaéterek potenciális organokatalizátorok. Az irodalomban ismert az izopropil-, fenil-, illetve benzilszármazék [83]. Az általam előállított metil-, illetve izobutylszubsztituált savamid típusú piridino-koronaéterek új vegyületek.



22. ábra

A későbbiekben ismertett pK_a mérések és a sikertelen próbareakció is mutatták, hogy a piridin nitrogénje nem elég bázikus a sikeres organokatalizátorként történő alkalmazáshoz.

Az irodalomban ismert a piridin-2,6-dikarbonsav (**21**) katalitikus hidrogénezése piperidin-2,6-dikarbonsavvá (**25**). A redukcióhoz 10%-os Pd/C katalizátort használtak 50°C-on vízes közegben és atmoszférikus nyomáson [85] (23. *ábra*).



(S,S) -**12** R=Me
 (S,S) -**26** R=iBu

(S,S) -**13** R=Me (57%)
 (S,S) -**14** R=iBu (48%)

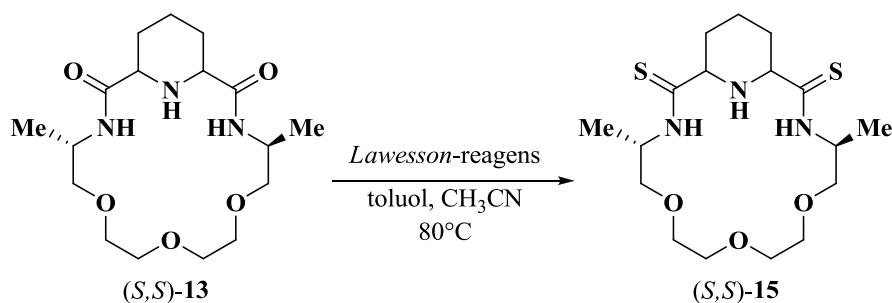
24. ábra

21

Irodalmi analógia [85] alapján feltételezzük, hogy az (S,S)-12 piridino-koronaéter hidrogénezése után kapott (S,S)-13 koronaéterben a piperidingyűrű *cisz*-térhelyzetben kapcsolódik a makrogyűrűhöz. Itt szeretnék köszönetet mondani *Dr. Hegedűs Lászlónak* a hidrogénezési kísérletekben nyújtott segítségével.

A szakirodalomban nem ismert a piperidino-18-korona-6-éter váz. Ilyen szerkezetű makrociklusokat mi állítottunk elő először.

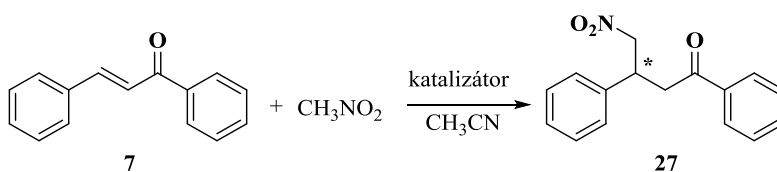
Az (S,S)-13 piperidino-koronaéterrel szintén próbareakciót végeztem, mely sikertelennek bizonyult, feltehetően a vegyület még továbbra sem volt elegendően bázikus. Ezért irodalmi analógiát követve [83], Lawesson-reagenst alkalmazva tiosavamid származékot állítottam elő, melynél a piringyűrűvel még nagyobb a bázicitása (a Marvin Sketch prediktorprogram becslése alapján) (25. ábra). A becsült konjugált sav pK_a értékeket a dolgozatom későbbi részében fogom bemutatni.



25. ábra

3.3. Próbareakciók

Első próbareakciónak a nitrometán *transz*-kalkonra (**7**) történő konjugált addícióját (**27**) választottam (26. ábra). A fenti reakcióban felhasznált reagensek kereskedelmi forgalomból könnyen beszerezhetők, és viszonylag olcsók. *Vakulya és munkatársainak* acetonitrilben sikerült elérni a legjobb enantiomerszelektivitást (96%-os enantiomerfelesleggel) [86], így én is ezt választottam először oldószernek. Ha az (*S,S*)-**12** piridino-koronaétert 10 mol%-ban használtam, és bázist nem alkalmaztam, nem keletkezett a *Michael*-addukt. Bázisként 0,5 ekv. DBU-t használva már közepes termeléssel, de racém összetételben keletkezett a termék. Ebből arra következtettem, hogy a piridino-koronaéter nitrogénje nem elég bázikus a nitrometán deprotonálásához, így a reakció sem tud lejárni.



26. ábra

Az alábbi lehetőségek közül választhattam:

1. a reakciókörülmények (oldószer, hőmérséklet, reakcióidő, arányok) változtatása
2. organokatalizátor bázicitásának növelése
3. a *Michael*-addíció reagenseit úgy változtatom, hogy enyhén bázikus körülmény is elegendő legyen a reakcióhoz
4. organokatalitikus rendszer javítása pl.: mikrohullámú vagy ultrahangos besugárzással [87–90]

A *Michael*-addícióban a szubsztrátok reaktivitása határozza meg, hogy milyen bázist kell alkalmazni. Kevésbé elektrofil alkének, illetve β -szubsztituált enonok esetén erős bázisokat (pl.: DBU-t, vagy tetrametilguanidint) szoktak alkalmazni [91–93]. Nukleofilnek α -nitroketont vagy elektrofilnek elektronban gazdag alként választva gyenge bázis (pl.: Et₃N, PPh₃) jelenlétében is jó termeléssel végbemegy a konjugált addíció [94, 95]. Nagyon reaktív *Michael*-akceptorok esetén (pl.: metilén *Meldrum*-sav, azaz 2,2-dimetil-1,3-dioxán-4,6-dion) a nitroészterrel való konjugált addícióhoz vagy ciklikus α -nitroketonok *Michael*-addíciójához nem szükséges bázis jelenléte [96].

A fenti lehetőségek közül először az organokatalizátor szerkezetének optimalizálásával próbálkoztam (1. táblázat). A piridino-koronaéterek heteroaromás gyűrűjének telítésével

piperidino-koronaétereket állítottam elő. Sajnos a 2-es és 6-os helyzetben lévő savamid csoportoknak köszönhetően ezek sem bizonyultak elég bázikusnak, hogy a *Michael*-addíció lejátszódjon. A savamid egységet tiosavamiddá alakítva növeltem a savas csoport savasságát, illetve a piperidin bázicitását is.

A jövőben tervezem az (S,S)-**15** bisztiosavamidot is megvizsgálni a fenti próbareakcióban. Ha így sem sikerül a várt terméket előállítanom, akkor a próbareakció szubsztrátjait úgy fogom megválasztani, hogy gyenge bázist vagy bázist nem igénylő *Michael*-reakciót hajthassak végre. Ebben a próbareakcióban az (S,S)-**10**–(S,S)-**15** makrociklusokat fogom alkalmazni, és vizsgálni szeretném a halogénatom, valamint a kiralitáscentrumokon lévő alkilcsoportok szerepét is.

Összefoglalva az elvégzett kísérletek során nem sikerült az egyik enantiomert feleslegben előállítanom.

Katalizátor	Ekvivalens	Bázis	Enantiomer-tisztaság	Termelés [%]
-	-	0,5 ekv. DBU	racém*	52
(S,S)- 12	0,1	-	-	-
(S,S)- 12	0,1	0,5 ekv. DBU	racém*	45
(S,S)- 26	0,1	-	-	-
(S,S)- 26	0,1	0,5 ekv. DBU	racém*	47
(S,S)- 13	0,1	-	-	-
(S,S)- 13	0,1	0,5 ekv. DBU	racém*	53

* a termék enantiomertisztaságát fajlagos forgatóképesség méréssel határoztuk meg

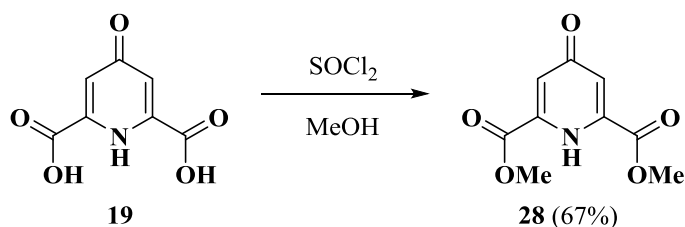
1. táblázat

3.4. A MIP monomereként szolgáló piridin-származékok előállítása

A szakirodalomban eddig nem alkalmaztak terminális kettőskötéssel rendelkező koronaétereket MIP-ek funkcionális monomereként enantiomerek megkülönböztetésére. Célunk volt nemcsak az új MIP-ek előállítása, hanem azok vizsgálata, alkalmazása, illetve annak igazolása, hogy a hatékony működéshez szükség van a makrogyűrűre.

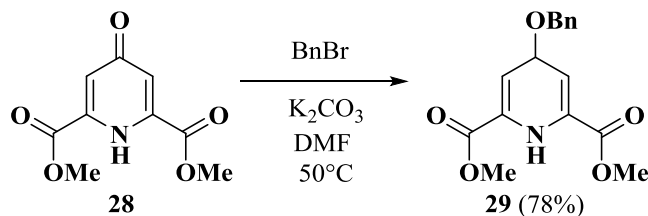
A továbbiakban két MIP funkcionális monomer szintézisét ismertetem. Először a királis alliloxi-szubsztituált piridino-koronaéter előállítását mutatom be.

Az irodalmi módszer [80] szerint előállított kelidámsavat (**20**) tionil-klorid és absz. metanol segítségével **28** diészterre alakítottam, a nyersterméket metanoból való átkristályosítással tisztítottam. A tiszta termék olvadáspontja és IR spektruma megegyezett az irodalomban leírtakkal [80] (27. ábra).



27. ábra

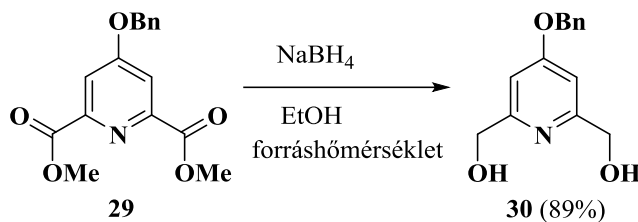
A **28** diésztert irodalmi módszer [80] szerint benzil-bromiddal vízmentes kálium-karbonát jelenlétében dimetil-formamid oldószerben O-benzileztem. A kapott nyersterméket metanoból való átkristályosítással tisztítottam. A tiszta termék olvadáspontja, IR és ^1H -NMR spektruma megegyezett az irodalomban leírtakkal [80] (28. ábra).



28. ábra

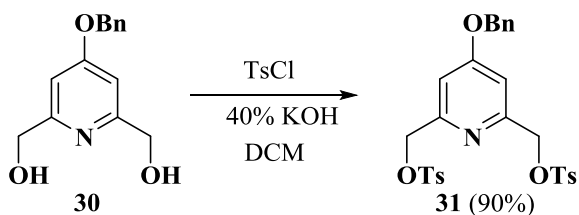
A **29** benziloxi-diésztert nátrium-tetrahidridoboráttal etanolban a **30** diollá redukáltam. A nátrium-tetrahidridoborát feleslegétől acetonos forralással szabadultam meg. A reakcióban keletkező bórsavat pedig nátrium-karbonát telített vizes oldatában való forralással tettem vízzoldhatóvá. A feldolgozás után kapott nyersterméket DCM-ből kristályosítottam át. A termék

olvasáspontja, IR és ^1H -NMR spektruma megegyezett az irodalomban leírtakkal [97] (29. ábra).



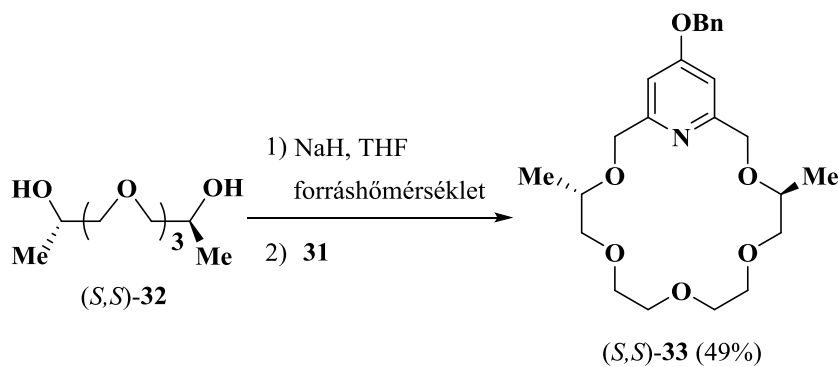
29. ábra

Az így nyert **30** diolt tozileztem *p*-toluolszulfonil-kloriddal KOH 40%-os vizes oldata és diklórmetán 1:1 arányú elegyében. A feldolgozás után kapott nyersterméket diklórmetán–metanol keverék oldószerből kristályosítottam át. A termék olvadáspontja, IR és ¹H-NMR spektruma megegyezett az irodalomban leírtakkal [80] (*30. ábra*).



30. ábra

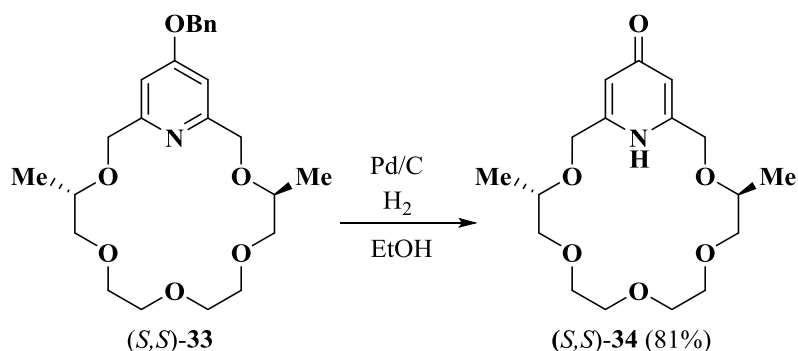
A kutatócsoportunkban irodalmi úton előállított (S,S)-**32** diolt tetrahidrofuranban nátrium-hidrid erős bázis jelenlétében forralva biszalkoxidá alakítottam, majd a **31** ditoziláttal reagáltatva gyűrűvé zártam [98] (31. ábra). Az (S,S)-**33** koronaéter IR, ¹H-NMR és MS spektrumai megegyeztek az irodalomban leírtakkal [98].



31. ábra

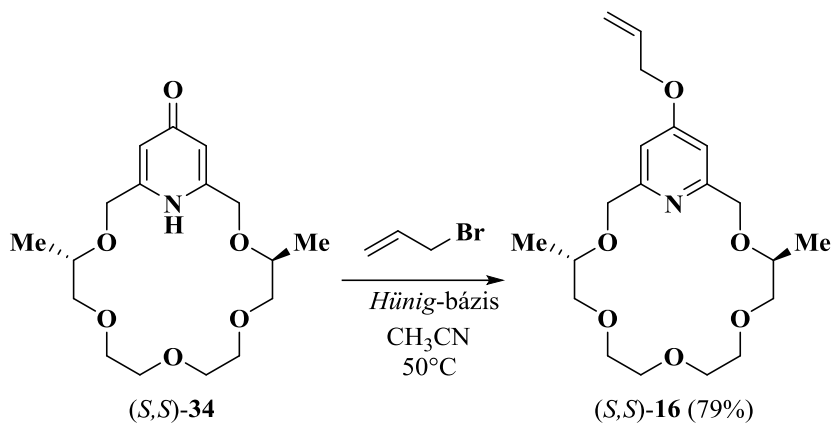
Az (S,S)-**33** benziloxi-csoportot tartalmazó koronaéter légköri nyomáson Pd/C katalizátor jelenlétében végzett katalitikus hidrogénezésével az (S,S)-**34** piridono-koronaéterhez jutottam

(32. ábra). Az (S,S)-**34** piridono-koronaéter IR, ^1H -NMR és MS spektrumai megegyeztek az irodalomban leírtakkal [98] (32. ábra).



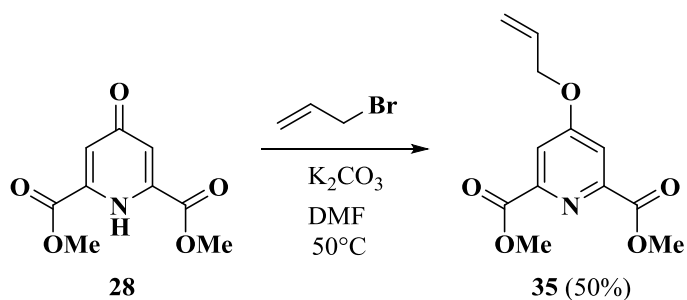
32. ábra

Az (S,S)-**34** piridono-koronaétert allil-bromiddal *Hünig*-bázis jelenlétében acetonitrilben *O*-allileztem, így az (S,S)-**16** célvegyülethez jutottam (33. ábra). Az (S,S)-**16** piridino-koronaéter IR, ^1H -NMR és MS spektrumai megegyeztek az irodalomban leírtakkal [99] (33. ábra).



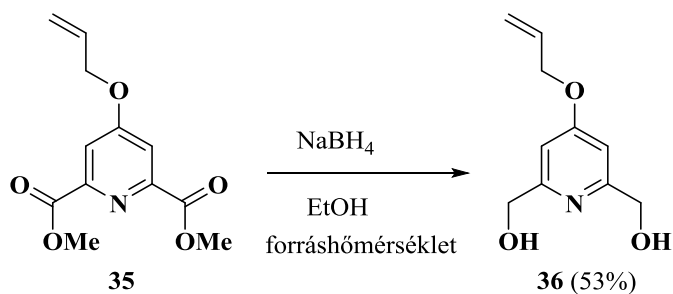
33. ábra

A másik monomer szintézise során a **28** diésztert irodalmi módszer [80] szerint allil-bromiddal vízmentes kálium-karbonát jelenlétében dimetil-formamidban *O*-allileztem. A kapott nyersterméket metanolból való átkristályosítással tisztítottam. A tiszta termék olvadáspontja, IR és ^1H -NMR spektruma megegyezett az irodalomban leírtakkal [80] (34. ábra).



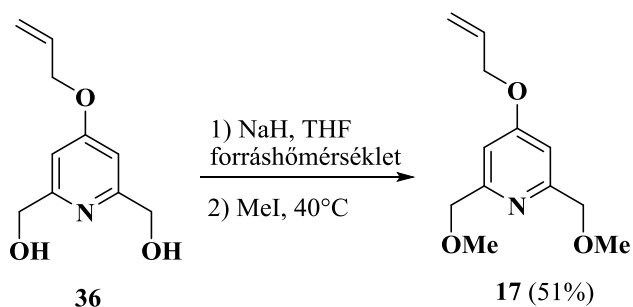
34. ábra

A **35** alliloxi-diésztert nátrium-tetrahidridoboráttal etanolban a **36** diollá redukáltam. A nátrium-tetrahidridoborát feleslegétől acetonos forralással szabadultam meg. A reakcióban keletkező bórsavat pedig nátrium-karbonát telített vizes oldatában való forralással tettem vízdoldhatóvá. A feldolgozás után kapott nyerterméket vízből kristályosítottam át. A termék olvadáspontja, IR és ^1H -NMR spektruma megegyezett az irodalomban leírtakkal [100] (35. ábra).



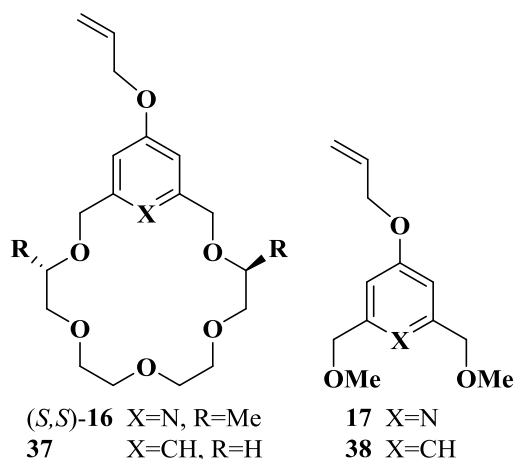
35. ábra

Az így nyert **36** diolt nátrium-hidriddel tetrahydrofuranban forralva deprotonáltam, majd metil-jodiddal az irodalomban újnak számító **17** bisz(metoximetil)-származékká alakítottam (36. ábra). A nyerterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottam. Az új piridin-származékot IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR és MS vizsgálatok alapján azonosítottam.



36. ábra

A tudományos diákköri munkám során előállított (S,S)-**16**, illetve **17** piridin egységet tartalmazó alliloxi-származékokat, valamint a kutatócsoportunkban korábban előállított **37**, illetve **38** benzolgyűrűt tartalmazó származékokat (37. ábra) molekuláris lenyomatú polimerek monomerjeként alkalmaztuk.



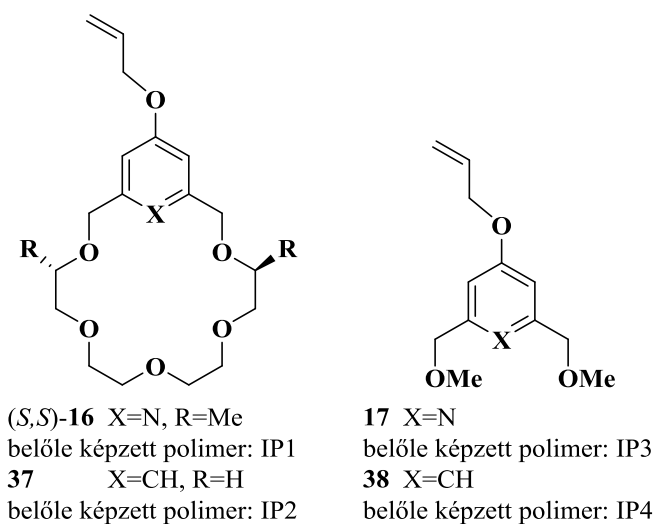
37. ábra

Vizsgáltuk, hogy a molekula kiralitása [(S,S)-**16**] hogyan befolyásolja a molekuláris lenyomatok kialakulását. Valamint a piridin egységet tartalmazó koronaéter [(S,S)-**16**] molekuláris lenyomat képző képességét összehasonlítottuk a benzolgyűrűt tartalmazóval (**37**) és a 2-es és 6-os helyzetben metoximetil-csoportokkal szubsztituált 4-alliloxipiridin-, illetve benzol-származékokéval (**17**, **38**).

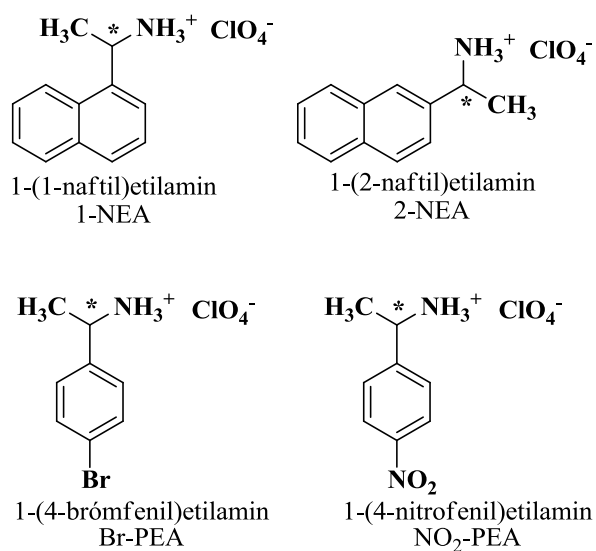
A kutatócsoportunkban előállított MIP monomerekkel a polimerizációs kísérleteket, illetve a polimerek vizsgálatát a londoni Imperial College-ban dolgozó *Dr. Székely György* végezte el.

3.5. Mérési eredmények

A korábban ismertetett monomerekből molekuláris lenyomatú polimereket képeztünk (IP1, IP2, IP3, IP4) (38. ábra), a polimerek kialakítása során a templát az *R*-1-NEA (39. ábra) volt, a CP1, CP2, CP3 és CP4 kontroll polimerek készítése során nem alkalmaztunk templátot.

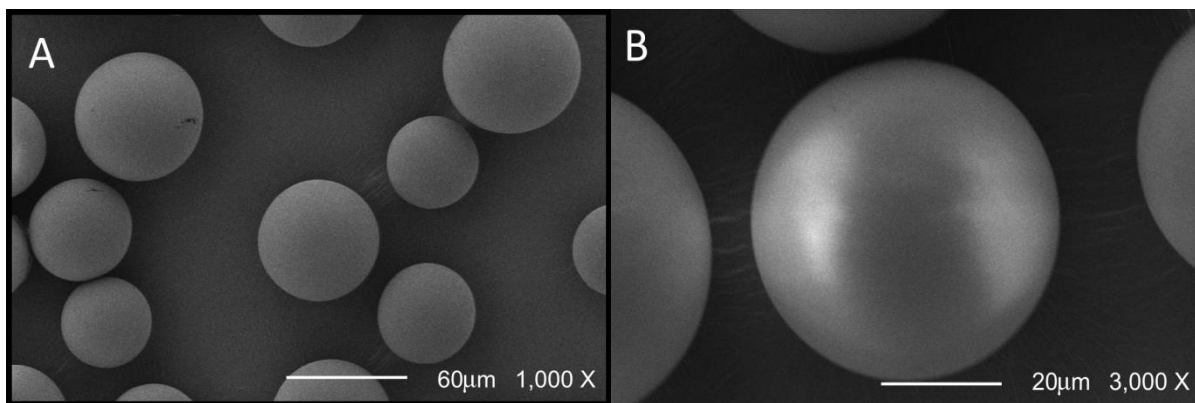


38. ábra



39. ábra

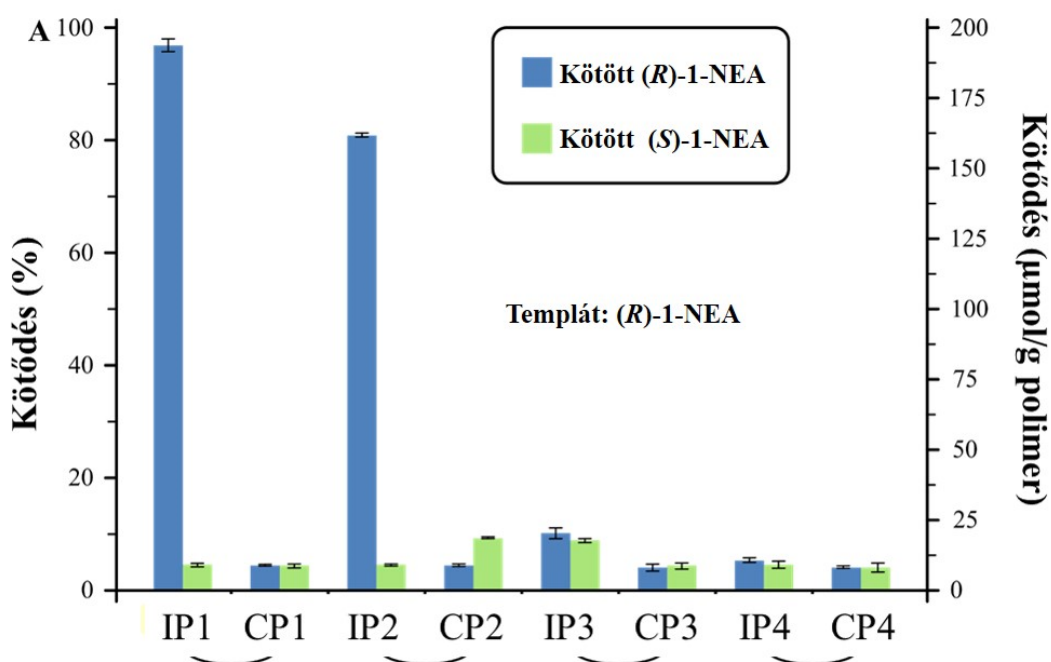
A 40. ábra a molekuláris lenyomatú polimerekről pásztázó elektronmikroszkóppal készített felvételeket szemlélteti, 1000-szeres (A) és 3000-szeres nagyításban (B). A részecskék szabályos gömb alakúak, szemcseátmérőjük pedig a 40–60 μm tartományba esik.



40. ábra

A 41. ábra szemlélteti a kötődés mértékét a különböző funkcionális monomerekből felépített polimerek esetén. Jól látható, hogy az elvárásoknak megfelelően a királis koronaéter alapú MIP-nél királis kötőhelyek alakulnak ki, melyek különbséget tettek az enantiomerek között. Újdonságnak számít, hogy ezt tapasztaljuk az akirális koronaéter esetén is, tehát az enantiomertiszta templát köré akirális koronaéterből felépített polimer is képes az enantiomerek elválasztására.

A két bisz(metoximetil)-származék közel tizedakkora enantiomer megkötő képessége tanúsítja, hogy az enantiomerek szelektív elválasztásához szükség van a makrogyűrű jelenlétére (41. ábra, 2. táblázat).



41. ábra

IF	21,3±0,8	17,8±0,9	2,5±1,3	1,3±0,1
EF	21,1±1,0	17,4±0,9	1,1±0,1	1,2±0,2

2. táblázat

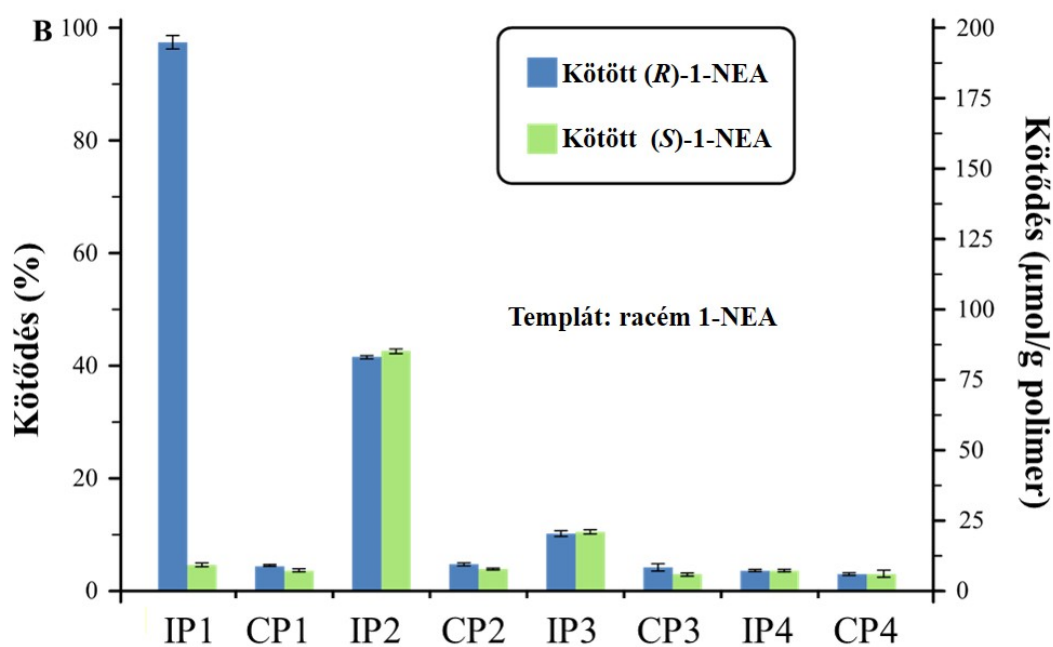
Az **IF** (imprinting factor) érték a templát hatását számszerűsíti. Számításakor a templátot tartalmazó polimer által megkötött (*R*)-1-NEA koncentrációt (B_{R-NEA}^{IP}) elosztjuk a templátot nem tartalmazó polimer által megkötött (*R*)-1-NEA koncentrációval (B_{R-NEA}^{CP}).

$$IF = \frac{B_{R-NEA}^{IP}}{B_{R-NEA}^{CP}}$$

Az **EF** (enantioseparation factor) érték pedig a királis felismerést számszerűsíti, számításakor a polimer által megkötött (*R*)-1-NEA koncentrációt elosztjuk a megkötött (*S*)-1-NEA koncentrációval.

$$EF = \frac{B_{R-NEA}}{B_{S-NEA}}$$

A következő ábra szemlélteti, hogy racém templát alkalmazása esetén nem jön létre enantiomer elválasztás az akirális monomer alapú IP2 esetében. Vagyis az enantiomertiszta templát a felelős az enantiomer felismerés létrejöttéért (42. ábra, 3. táblázat).

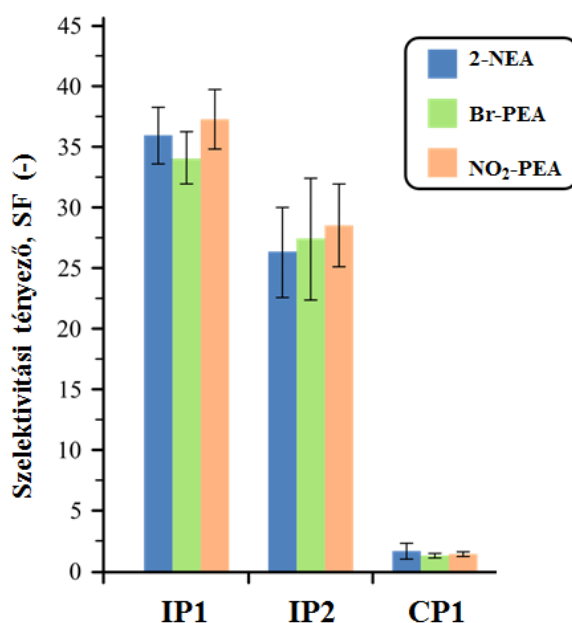


42. ábra

IF	21,6±0,9	9,3±1,3	2,5±0,3	1,2±0,1
EF	21,5±1,4	1,0±0,1	1,0±0,1	1,0±0,1

3. táblázat

A szelektivitási tényező (selectivity factor, SF) szemlélteti, hogy az adott templátra felépített polimer mennyire szelektíven tudja megkötni az adott templátot a hozzá hasonló analitokhoz képest. Látható, hogy az (R)-1-NEA köré felépített, makrogyűrűt is tartalmazó polimer szelektíven tudja megkötni az (R)-1-NEA-t a többi templáthoz, vagyis a 2-NEA, Br-PEA és NO₂-PEA-hoz képest. De az is megfigyelhető, hogy az egyes templáthoz hasonló analitok (2-NEA, Br-PEA és NO₂-PEA) között nem tesz különbséget (43. ábra).



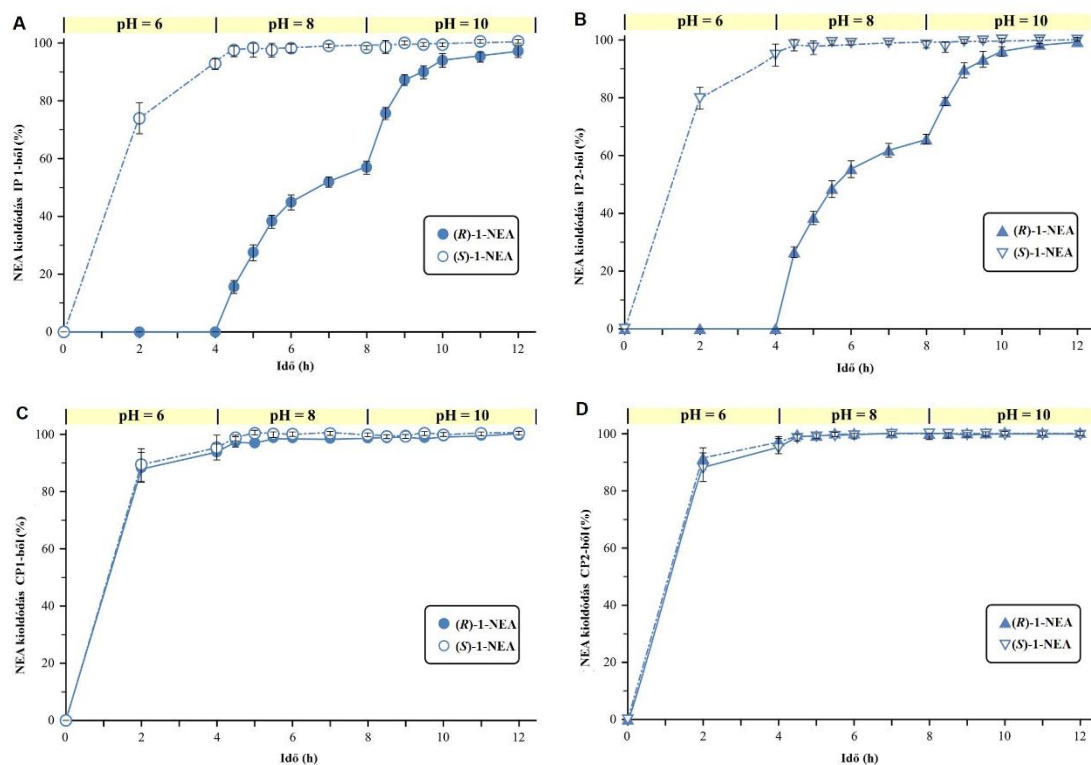
43. ábra

Napjainkban széleskörű tudományos érdeklődés irányul a gyógyszeriparban a célzott és késleltetett hatóanyagleadású készítmények előállítására. A hatóanyagok hordozójaként gyakran polimer mátrixot alkalmaznak. A molekuláris lenyomatú polimerek egyik lehetséges alkalmazási területe a kontrollált hatóanyagleadású gyógyszerek előállítása és kioldódási vizsgálata [101].

A következő ábrákon az általunk előállított MIP-ek kioldódásvizsgálati eredményeit tüntettem fel. Az 1-NEA kioldódását vizsgáltuk meg az egyes MIP-ekből az idő függvényében. Különböző pH értékeken vizsgáltuk a kioldódást, ezzel modellezve az emberi test különböző szerveiben, a gyomorban és a bélrendszerben történő felszívódást.

Az általunk mért pH értékeken a MIP különbséget tesz az enantiomerek között, ennek oka, hogy az (R)-1-NEA köré építettük fel a polimert (44. ábra A). Savas pH-n (pH=6) az (R)-1-NEA nem oldódik ki, így célzott hatóanyagleadás valósulhat meg. A komplexképződés megnöveli az R enantiomer kioldódásának idejét. Nemcsak a királis, de az akirális koronaéter esetén is különbség figyelhető meg (44. ábra B).

A nem imprintelt polimerek (NIP) esetében, tehát amikor nem használtunk templátot a polimerizáció során, nem tapasztalható enantiomerfelismerés (44. ábra C és D). Ez igazolja, hogy az enantiomerfelismerés kialakulásához a templát köré kell felépíteni a polimert (44. ábra A és B).



44. ábra

3.6. A potenciális organokatalizátorok pK_a értékeinek meghatározása

Az (S,S)-**10**–(S,S)-**12** és (S,S)-**26** piridino-koronaéter származékokat aszimmetrikus *Michael*-addíciókban tervezzük organokatalizátorként alkalmazni. A bifunkciós hidrogénhidas katalizátorok akkor hatékonyak, ha megfelelően savas és bázikus csoporttal is rendelkeznek. Ez indokolta az előállított makrociklusok pK_a értékének mérését.

A Richter Gedeon Nyrt.-ben *Dr. Balogh György Tibor* az (S,S)-**10**–(S,S)-**12** valamint az (S,S)-**26** makrociklusok savamid csoportjának pK_a értékét UV–pH, illetve potenciometrikus titrálással határozta meg (4–5. táblázat).

A savamid-csoport viszonylag alacsony pK_a értéke az elektronban szegény piridingyűrű elektronszívó hatásának köszönhető. A savas karakterű savamid-csoportok tehát várhatóan alkalmasak lesznek hidrogén-kötés kialakítására. Ezt az is igazolja, hogy a $^1\text{H-NMR}$ felvételek segítségével megállapítottuk, hogy az (S,S)-**10**, illetve (S,S)-**11** koronaéterek vizet komplexáltak. Nehéz vizes kirázással a savamid NH-csoportok kémiai eltolódása megváltozott, ami ismét igazolja, hogy hidrogén-kötés lévén történő komplexálás történt.

A piridin nitrogénjének bázikusságát az UV–pH titrálással nem tudták meghatározni, mert értéke a mérési tartományon kívül esett. Feltehetően a piridin nitrogénje a savamid csoportok elektronszívó hatása miatt nem elég bázikus a katalitikus aktivitáshoz, ezért volt szükséges katalitikus hidrogénezéssel a jóval bázikusabb nitrogénnel rendelkező piperidino-koronaéter-származékká [(S,S)-**13**–(S,S)-**15**] alakítani.

Makrociklus	Amid pK_a (mért)	Amid pK_a (számolt)
(S,S)- 10	12,87	13,3
(S,S)- 11	13,21	13,3
(S,S)- 12	13,03	12,9
(S,S)- 26	12,97	12,9

4. táblázat

A piperidino-koronaéterek nem UV-aktívak ezért UV–pH titrálás helyett potenciometrikus titrálással tudták meghatározni a pK_a értéküket. A savamid csoportok pK_a értéke a mérési tartományon kívül esett, ezért ebben az esetben csak a piperidin konjugált savának pK_a értékét tudták megmérni.

A mérési eredmények is igazolták, hogy a piperidino-koronaéterek jóval bázikusabbak mint a piridino-koronaéterek (4–5. táblázat).

Várakozásainkkal ellentétben azt tapasztaltuk, hogy az (S,S)-13, illetve (S,S)-14 koronaéter esetében a prediktor programokkal becsült (Marvin Sketch, illetve ACD programok) pK_a érték körülbelül 2 egységgel tér el a mért értéktől (5. táblázat). Ezek a szoftverek legfeljebb 0,5 egység pontossággal tudják a pK_a értéket megbecsülni, ezért feltételezhető, hogy a nagy eltérés belső hidrogénhidak kialakulására vezethető vissza.

<i>makrociklus</i>	<i>Amid pK_a (számolt)</i>	<i>Piperidin konjugált sav pK_a (mért)</i>	<i>Piperidin konjugált sav pK_a (számolt)</i>
(S,S)-13	14,5	9,57	7,6
(S,S)-14	14,5	9,62	7,6
(S,S)-15	10,71	-	11,98

5. táblázat

4. Kísérleti rész

4.1. Alkalmazott vizsgálati módszerek

Munkám alapját preparatív szerves kémiai munka képezi. A kiindulási anyagokat a Sigma-Aldrich Kft.-től szereztük be. A vegyületek előállítása során a reakciók előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával (VRK) ellenőriztem. A kísérleti részben szereplő R_f értékek minden esetben Kieselgel 60 F_{254} (Merck) szilikagél, illetve Alumínium-oxid 60 F_{254} neutrális E (Merck) lapra vonatkoznak.

Az előállított anyagok tisztítását és a termékelegyek szétválasztását átkristályosítással, normál-, ill. csökkentett nyomáson végzett frakcionált desztillációval, valamint oszlop- és rétegekromatográfiával végeztem. Az oszlopkromatográfiákhoz neutrális, aktivált Brockman I Alumínium-oxid, illetve Szilikagél 60 (70–200 mesh, Merck) adszorbenseket használtam. A preparatív vastagréteg-kromatográfiát szilikagél, Merck 60 F_{254} , 0,5 mm és 2 mm rétegvastagságú lapon (art száma: 1.05744, illetve 5717), illetve alumínium-oxid, Merck 150 F_{254} , 0,25 mm rétegvastagságú lapon (art száma: 1.05727) végeztem.

Az új vegyületeket fizikai állandóikkal (olvadás-, ill. forráspont, optikai forgatóképesség, R_f) és spektroszkópai adataikkal (IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR) jellemeztem. Az olvadáspontokat Boetius mikro olvadáspontmérő készüléken mértem (korrigálatlan értékek). Az optikai forgatóképesség meghatározását Perkin–Elmer 241 polariméterrel végeztem. Az infravörös spektrumok felvételét Bruker Alpha-T FT–IR típusú spektrométeren készítették. Az NMR spektrumokat Bruker DRX-500 Avance (^1H -NMR: 500 MHz, ^{13}C -NMR: 125 MHz), illetve Bruker Avance 300 (^1H -NMR: 300 MHz, ^{13}C -NMR: 75 MHz) készülékeken deuterokloroformban vették fel.

A VRK–MS spektrumok felvétele során alkalmazott berendezés: SQ MS Shimadzu LCMS-2020, Shimadzu LC-20AD Prominence HPLC pumpa. A vizsgálatok CAMAG TLC-MS Interface vezérlő és kiértékelő szoftverrel történtek.

A pK_a értékek meghatározását a Richter Gedeon Nyrt. munkatársa, *Dr. Balogh György Tibor* végezte el, az alkalmazott berendezés típusa: Sirius UV-Spectrophotometer. A vizsgálatok RefinementPro™ vezérlő és kiértékelő szoftverrel történtek. A mérések vizes közegben valósultak meg. A vizsgált vegyületek koncentrációja 50 μM volt, a detektálás 260–300 nm hullámhosszon történt [102,103].

A pK_a értékek becslése a Marvin Sketch 6.0.6 (Chem Axon Ltd), illetve az ACD/Perfecta, ACD Labs 2012 Release szoftverekkel történt.

4.2. A preparatív munka részletes ismertetése

4.2.1. (4S,14S)-(-)-19-Klór-4,14-dimetil-6,9,12-trioxa-3,15,21-triazabiciklo[15.3.1]henejkoza-1(21),17,19-trién-2,16-dion [(S,S)-10] előállítása (22. ábra)

Két csepegtető tölcserrel és argon bevezetéssel ellátott 2 l-es háromnyakú gömblombikba bemértem toluolt (118 ml). Az egyik csepegtető tölcserbe betöltöttem a **20** savklorid (496 mg, 2,07 mmol) előre elkészített toluolos (388 ml) oldatát. A másik csepegtető tölcserbe betöltöttem a (S,S)-**23** királis diamin (457 mg, 2,07 mmol) és trietil-amin (780 µl, 566 mg, 5,59 mmol) előre elkészített toluolos (388 ml) oldatát. Jég-víz hűtőfürdő alkalmazásával 0°C-on tartottam a lombik tartalmát, és egyszerre csepegtettem be a két oldatot 5 órán keresztül. Ezt követően a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettem. VRK analízissel (Al₂O₃ VRK, EtOH–toluol 1:20) követtem a reakcióelegyet. 30 óra elteltével elfogyott a kiindulóanyag, így feldolgoztam a reakciót. Az oldószert lepároltam, majd a maradékot DCM és víz elegyében (100–100 ml) feloldottam. A fázisokat alaposan összeráztam, majd elválasztottam. A szerves fázist még vízzel (2×100 ml) kiráztam. Az egyesített szerves fázist vízmentes MgSO₄ felett szárítottam, szűrtem és bepároltam. A nyerstegetéket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottam Al₂O₃ tölteten EtOH–toluol 1:140 eluens alkalmazásával.

Termelés: 136 mg (17%)

VRK (Al₂O₃): EtOH–toluol 1:20, R_f=0,45

[α]²²_D= -21,94 (c 1,12, CHCl₃)

IR (film) ν_{max} 3078, 2873, 2345, 1670, 1646, 1578, 1517, 1474, 1450, 1358, 1258, 1168, 1132, 1103, 1002, 893, 853, 800, 782, 749, 666, 607, 528, 485 cm⁻¹

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,36 (d, J=7 Hz, 6H); 3,66–3,72 (m, 10H); 3,91–3,95 (m, 2H); 4,35–4,40 (m, 2H); 8,16 (d, J=9 Hz, 2H, D₂O-s kirázással eltolódik 8,53 ppm-re); 8,34 (s, 2H);

¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃) δ 18,12; 45,95; 70,53; 72,40; 73,95; 125,59; 147,63; 150,82; 161,96;

MS: 386,1 (M+1)⁺

4.2.2. (4S,14S)-(-)-19-Klór-4,14-diizobutil-6,9,12-trioxa-3,15,21-triazabicyclo[15.3.1]henejkoza-1(21),17,19-trién-2,16-dion [(S,S)-11] előállítása (22. ábra)

Két csepegtető tölcsérrel és argon bevezetéssel ellátott 500 ml-es gömblombikba bemértem toluolt (50 ml). Elkészítettem a **20** savklorid (210 mg, 0,88 mmol) toluolos (165 ml) oldatát valamint az (S,S)-**24** királis diamin (268 mg, 0,88 mmol) és trietil-amin (330 µl, 241 mg, 2,38 mmol) toluolos (165 ml) oldatát. Jég-víz hűtőfürdő alkalmazásával 0°C-on tartottam a lombik tartalmát, és egyszerre csepegtettem be a két oldatot 5 órán keresztül. VRK analízis (Al₂O₃ VRK, EtOH–toluol 1:20) segítségével követtem a reakciót. A reakció lejátszódása után (30 óra) az oldószert bepároltam, majd a maradékot DCM és víz elegyében (100–100 ml) feloldottam. A fázisokat alaposan összeráztam, majd elválasztottam. A szerves fázist még vízzel (2×100 ml) kiráztam. Az egyesített szerves fázist vízmentes MgSO₄ felett szárítottam, szűrtem és bepároltam. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottam Al₂O₃ tölteten EtOH–toluol 1:160 eluens alkalmazásával.

Termelés: 58 mg (14%)

VRK (Al₂O₃): EtOH–toluol 1:20, R_f=0,60

[α]²²_D= -34,7 (c 0,925, CHCl₃)

IR (film) ν_{max} 2962, 2905, 2349, 1675, 1653, 1559, 1517, 1457, 1447, 1363, 1259, 1087, 1015, 865, 795, 702, 661 cm⁻¹

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 0,96 (d, J=7 Hz, 6H, diasztereotóp metilcsoport); 0,99 (d, J=7 Hz, 6H, diasztereotóp metilcsoport); 1,50–1,56 (m, 2H); 1,60–1,65 (m, 2H); 1,71–1,77 (m, 2H); 3,63–3,71 (m, 10H); 3,89–3,92 (m, 2H); 4,32–4,37 (m, 2H); 8,30 (d, J=9 Hz, 2H, D₂O-s kirázással eltolódik 8,53 ppm-re); 8,33 (s, 2H);

¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃) δ 22,89; 22,98; 25,30; 41,26; 48,48; 70,54; 72,32; 73,00; 125,56; 147,64; 150,94; 162,21;

MS: 470,3 (M+1)⁺

4.2.3. (4*S*,14*S*)-(-)-4,14-Dimetil-6,9,12-trioxa-3,15,21-triazabiciklo[15.3.1]henejkoza-1(21),17,19-trién-2,16-dion [(*S,S*)-12] előállítása (22. ábra)

Egy argon bevezetéssel és visszafolyós hűtővel ellátott kétnyakú gömblombikba bemértem a piridin-2,6-dikarbonsavat (462 mg, 2,77 mmol), és DMF-ot (1–2 csepp) adtam hozzá. Az utóbbi karbonsavhoz szobahőmérsékleten SOCl₂-ot (7 ml, 11,2 g, 94,09 mmol) csepegtettem. Az így kapott reakcióelegyet 10 percig szobahőmérsékleten, majd forráshőmérsékleten kevertettem. 2 óra forralás után ledestilláltam a SOCl₂-ot, majd toluol (3×10 ml) segítségével a SOCl₂ nyomokat is eltávolítottam. A gyűrűzárást az így nyert **22** biszavkloriddal végeztem.

Két csepegtető tölcserrel és argon bevezetéssel ellátott 2 l-es háromnyakú gömblombikba toluolt mértem (158 ml). Az egyik csepegtető tölcserbe betöltöttem a **22** savklorid (462 mg, 2,77 mmol) előre elkészített toluolos (520 ml) oldatát. A másik csepegtető tölcserbe betöltöttem a (*S,S*)-**23** királis diamin (610 mg, 2,77 mmol) és trietil-amin (1,56 ml, 1,13 g, 11,2 mmol) előre elkészített toluolos (520 ml) oldatát. Jég-víz hűtőfürdő alkalmazásával 0°C-on tartottam a lombik tartalmát, és egyszerre csepegtettem be a két oldatot 5 órán keresztül. Ezt követően a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettem. VRK analízissel (Al₂O₃ VRK, EtOH–toluol 1:20) követtem a reakciót. 30 óra elteltével elfogyott a kiindulóanyag, így feldolgoztam a reakcióelegyet. Az oldószert lepároltam, majd a maradékot DCM és víz (100–100 ml) elegyében feloldottam. A fázisokat alaposan összeráztam, majd elválasztottam. A szerves fázist még vízzel (2×100 ml) kiráztam. Az egyesített szerves fázist vízmentes MgSO₄ felett szárítottam, szűrtem és bepároltam. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottam Al₂O₃ tölteten EtOH–toluol 1:120 eluens alkalmazásával.

Termelés: 408 mg (42%)

VRK (Al₂O₃): EtOH–toluol 1:20, R_f=0,58

Olvadáspont: 165–167°C

[α]_D²⁵ = -65,04 (c 1,03, CHCl₃)

IR (KBr) ν_{max} 3419, 2962, 2922, 2853, 1659, 1643, 1583, 1570, 1537, 1447, 1423, 1410, 1377, 1363, 1356, 1346, 1261, 1103, 1018, 801 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,32 (d, *J*=7,0 Hz, 6H); 3,49–3,51 (m, 2H); 3,62–3,66 (m, 8H); 3,86–3,90 (m, 2H); 4,32–4,35 (m, 2H); 7,94 (t, *J*=8,0 Hz, 1H); 8,25 (d, *J*=9,5 Hz, 2H,); 8,29 (d, *J*=8,0 Hz, 2H, D₂O-val kirázva eltolódik 8,56 ppm-re);

^{13}C NMR (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 18,00; 45,65, 70,38; 72,29; 74,02; 125,10; 138,69; 149,23; 162,97;

MS: 352,4 ($\text{M}+1$) $^+$.

4.2.4. (4*S*,14*S*)-(-)-4,14-Dimetil-6,9,12-trioxa-3,15,21-triazabicyclo[15.3.1]henejkozán-2,16-dion [(*S,S*)-13] előállítása (24. ábra)

Egy 100 ml-es rozsdamentes acél autoklávba bemértem az (*S,S*)-**12** piridino-koronaéter (281,6 mg, 0,80 mmol) metanolos (50 ml) oldatát, majd hozzáadtam a Pd/C katalizátort (10%-os, 90 mg), és az így kapott reakcióelegyet H_2 alatt 20 bar nyomáson 120°C-on kevertettem 24 órán keresztül. Ezután a reakcióelegyet G4-es üvegszűrőn szűrtem, és metanollal mostam. A szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson lepároltam, a maradékot SiO_2 preparatív vékonyréteg lapon MeOH–acetonitril 1:10 eluens alkalmazásával megtisztítottam. Fehér kristályokat kaptam.

Termelés: 163 mg (57%)

VRK (Al_2O_3): EtOH–toluol 1:20, $R_f=0,43$

Olvadáspont: 179–183°C

$[\alpha]_D^{25} = -24,08$ (c 1,17, CHCl_3)

IR (KBr) ν_{max} 3376, 3341, 3235, 2962, 2863, 1666, 1620, 1556, 1510, 1454, 1384, 1370, 1303, 1274, 1261, 1195, 1107, 1056, 921, 800 cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1,22 (d, $J=6,0$ Hz, 3H); 1,24 (d, $J=6,0$ Hz, 3H); 1,40–1,55 (m, 2H); 1,78–1,95 (m, 2H), 2,07–2,11 (m, 2H); 3,38–3,46 (m, 2H); 3,56–3,69 (m, 10H); 3,77–3,84 (m, 2H); 4,08–4,23 (m, 2H); 7,07 (br.s., 2H, D_2O -val kirázva eltolódik 7,30 ppm-re);

^{13}C NMR (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 17,82 és 17,92; 24,20; 29,82 és 30,06; 44,61 és 45,09; 60,98 és 61,21; 70,28 és 70,45; 71,76 és 71,87; 73,79 és 73,97; 172,56 és 172,77;

MS: 358,45 ($\text{M}+1$) $^+$

4.2.5. (4*S*,14*S*)-(-)-4,14-Diizobutil-6,9,12-trioxa-3,15,21-triazabiciklo[15.3.1]henejkozán-2,16-dion [(*S,S*)-14] előállítása (24. ábra)

Egy 40 ml-es rozsdamentes acél autoklávba bemértem a kutatócsoportban korábban előállított (*S,S*)-**26** piridino-koronaéter (39,7 mg, 0,09 mmol) metanolos (20 ml) oldatát, majd hozzáadtam Pd/C katalizátort (10%-os, 20 mg), és az így kapott reakcióelegyet H₂ alatt 20 bar nyomáson 120°C-on kevertettem 24 órán keresztül. Ezután a reakcióelegyet G4-es üvegszűrőn szűrtem, és metanollal mostam. A szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson lepároltam, a maradékot Al₂O₃ preparatív vékonyréteg lapon EtOH–toluol 1:20 eluens alkalmazásával megtisztítottam. Fehér olajat kaptam.

Termelés: 20 mg (48%)

VRK (Al₂O₃): EtOH–toluol 1:20, R_f=0,45

[α]²⁵_D= -40,04 (c 1,02, CHCl₃)

IR (KBr) ν_{max} 3390, 3305, 3270, 2952, 2925, 2867, 1649, 1522, 1469, 1453, 1385, 1366, 1349, 1333, 1300, 1246, 1200, 1116, 1028, 950, 920, 881, 816, 729, 645, 549, 503, 477 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 0,94 (d, *J*=6,0 Hz, 12H); 1,24–1,31 (m, 2H); 1,37–1,43 (m, 2H); 1,53–1,64 (m, 4H); 1,81–1,96 (m, 2H); 2,06–2,13 (m, 2H); 3,19–3,29 (m, 2H); 3,54–3,67 (m, 10H); 3,72–3,81 (m, 2H); 3,99–4,21 (m, 2H); 7,03–7,06 (d, 1H, D₂O-val kirázva eltűnik); 7,11–7,14 (d, 1H, D₂O-val kirázva eltűnik).

¹³C NMR (75,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 22,76 és 22,84; 22,94 és 23,01; 24,36; 25,27 és 25,32; 29,82 és 30,33; 40,71 és 41,07; 46,86 és 48,22; 61,17 és 61,38; 70,51 és 70,58; 71,73 és 71,85; 72,69 és 73,28; 172,94 és 172,96;

4.2.6. (4S,14S)-4,14-Dimetil-6,9,12-trioxa-3,15,21-triazabiciklo[15.3.1]henejkozán-2,16-dition [(S,S)-15] előállítása (25. ábra)

Egy argon bevezetéssel és visszafolyó hűtővel ellátott 25 ml-es gömblombikba bemértem az (S,S)-13 piperidino-koronaétert (113 mg, 0,317 mmol). Toluol (3 ml) és acetonitril (1 ml) elegyében feloldottam, majd Lawesson-reagenst (358 mg, 0,888 mmol) és még további toluolt (4 ml) adtam hozzá. A reakcióelegyet a reakció lejátszódásáig 80°C-on kevertettem. A termék keletkezését VRK–MS analízis (SiO₂, MeOH–acetonitril 1:10, R_f=0,8, MS: 390 (M+1)⁺) igazolta, tisztítása még folyamatban van.

4.2.7. (4S,14S)-(+)-19-Alliloxi-4,14-dimetil-3,6,9,12,15-pentaoxa-21-azabiciklo[15.3.1]henejkoza-1(21),17,19-trién [(S,S)-16] előállítása (33. ábra)

Egy visszafolyós hűtővel és argon bevezetéssel ellátott 25 ml-es gömblombikba bemértem az (S,S)-34 piridono-koronaéter származék (269 mg, 0,79 mmol) acetonitrillel (12 ml) készült elegyét, Hünig-bázist (1,14 ml, 844 mg, 6,54 mmol), majd allil-bromidot (375 µl, 675 mg, 5,3 mmol) adtam hozzá. Az elegyet 50°C-on kevertettem a reakció lejátszódásáig (8 órán át). Az illékony komponenseket lepároltam, a maradékot CH₂Cl₂ (50 ml) és víz (50 ml) elegyében feloldottam. A fázisokat elválasztottam, a vizes fázist további CH₂Cl₂-nal (3x30 ml) kiráztam. Az egyesített szerves fázist MgSO₄-tal szárítottam, szűrtem, az illékony komponenseket lepároltam. A nyersterméket Al₂O₃ adszorbensen EtOH–toluol 1:80 eluens alkalmazásával oszlop-kromatográfiás úton tisztítottam. Halványsárga olajat kaptam.

Termelés: 238,5 mg (79%)

VRK (Al₂O₃): EtOH–toluol 1:20, R_f=0,62

[α]_D²⁵ = +26,4 (c 1,5, CHCl₃)

IR (film) ν_{max} 3084, 1596, 1576, 1449, 1374, 1107, 1041 cm⁻¹;

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,15 (d, 6H); 3,41–3,62 (m, 12H); 3,73–3,88 (m, 2H); 4,57–4,59 (m, 2H); 4,69–4,78 (m, 4H); 5,28–5,32 (m, 1H); 5,38–5,44 (m, 1H); 5,97–6,06 (m, 1H); 6,79 (s, 2H);

¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃) δ (ppm) 17,30; 68,64; 70,79; 70,94; 71,97; 73,80; 76,12; 107,05; 118,45; 132,40; 160,47; 165,58;

MS: 382 (M+1)⁺

4.2.8. 4-(Alliloxi)-2,6-bisz(metoximetil)piridin (17) előállítása (36. ábra)

Egy visszafolyó hűtővel és argon bevezetéssel ellátott 25 ml-es gömblombikba bemértem a NaH-et (0,22 g, 5,5 mmol, 60%-os ásványolajos diszperzió), és hozzáadtam THF-t (2,5 ml). Fehér szuszpenziót kaptam. Pár perc kevertetés után bemértem a **36** diolt (0,49 g, 2,5 mmol), az oldat halványsárga színű lett. A reakcióelegyet forráshőmérsékleten 1 órát kevertettem, barackvirág színű oldatot kaptam. Az elegyet hidegvizes fürdő segítségével 10°C-ra hűtöttem, majd hozzáadtam a MeI-ot (340 µl, 781 mg, 5,5 mmol). Az oldat sötétvörös színű lett. Ezután 40°C-on kevertettem a reakcióelegyet, és a reakció előrehaladását VRK analízissel (SiO₂ VRK, MeOH–toluol 1:4) követtem. A reakcióelegyet vízzel (50 ml) átmostam egy választótölcsérbe, majd hozzáadtam dietil-étert (50 ml). A fázisokat alaposan összeráztam, és elválasztottam. A vizes fázist még dietil-éterrel (2×50 ml) kiráztam. Az egyesített szerves fázist vízmentes MgSO₄ felett szárítottam, szűrtem és bepárooltam. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottam SiO₂ adszorbensen MeOH–toluol 1:8 eluens alkalmazásával. Halványsárga olajat kaptam.

Termelés: 0,28 g (51%)

VRK (SiO₂): MeOH–toluol 1:4, R_f=0,39

IR (film) $\nu_{\max}$ 2926, 2875, 2821, 1598, 1578, 1449, 1425, 1389, 1354, 1317, 1289, 1247, 1192, 1159, 1112, 1045, 985, 926, 862, 846 cm⁻¹

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3,45 (s, 6H); 4,50 (s, 4H); 4,59–4,60 (m, 2H); 5,29–5,31 (m, 1H); 5,39–5,42 (m, 1H); 5,97–6,05 (m, 1H); 6,86 (s, 2H);

¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃) δ 58,78; 68,59; 75,28; 106,39; 118,30; 132,14; 159,72; 166,26;

MS: 224,1 (M+1)⁺

4.2.9. 4-Oxo-4H-pirán-2,6-dikarbonsav (18) előállítása (19. ábra)

Egy visszafolyó hűtővel, argon bevezetéssel és csepegtető tölcserrel ellátott 2 l-es gömblombikba kihevítés után etanolt (360 ml) mértem be, és hozzáadtam a hexán alatt frissen meghámozott nátriumot (23,41 g, 1,02 mol). A nátrium teljes feloldódását melegítéssel értem el. A nátrium teljes feloldódása után becsepegtettem csepegtetőtölcséren keresztül 60°C-on az előre elkészített absz. acetont (38 ml, 29 g, 0,50 ml) és a dietil-oxalát (143 ml, 154 g, 1,05 mol) elegyét. A beadagolás után 15 perccel sárga csapadék vált ki. A csapadékos reakcióelegyet egy éjszakán át állni hagytam. Csepegtetőtölcséren keresztül a reakcióelegyhez vizes sósavat (300 ml, 10%-os) csepegtettem. Az elegyet ezután egy órán keresztül 60°C-on kevertettem, majd csökkentett nyomáson kb. 500 ml illékony komponenst (etanol és kevés víz keveréke) távolítottam el. Az így kapott elegyhez vizes sósavat (300 ml, 10%-os) adtam. Beadagolás után a reakcióelegyet 5 napig kevertettem szobahőmérsékleten.

A kezdetben fekete oldat a végén sárgásbarna lett. Egy éjszakát hűtőszekrényben tároltam. A kivált világosbarna kristályokat szűrtem, vízzel és acetonnal mostam, majd szárítottam. A száraz nyersterméket aktív szenes derítéssel vízből átkristályosítottam, fehér kristályos anyagot kaptam.

Termelés: 62,2 g (68%)

VRK (SiO₂): 10%-os vizes NaCl–etanol 3:7, R_f=0,65

Olvadáspont: 270°C (víz) (Irodalmi op.: 271–272°C (víz)) [80]

Az anyag spektroszkópiái adatai megegyeznek a szakirodalomban [80] leírtakkal.

4.2.10. 4-Oxo-1,4-dihidropiridin-2,6-dikarbonsav (19) előállítása (20. ábra)

Egy 500 ml-es gömblombikba bemértem a kelidonsavat (18) (34,9 g, 173,11 mmol), majd ammónium-hidroxidot (350 ml, 25%-os) adagoltam hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettem 2 napig. A reakció lejátszódása után az illékony komponenseket vákuumdesztillációval eltávolítottam. A maradékhoz vizet (349 ml) és csontszenet (6,9 g) adtam. 5 percig forraltam az oldatot, majd forrón szűrtem. A narancssárgás oldatot jég-víz hűtőfürdő segítségével hűtöttem, majd tömény sósavoldattal a pH-t 1-esre állítottam. A kivált csapadékot üvegszűrőn szűrtem, vízzel mostam. A fehér kristályokat infralámpa alatt szárítottam.

Termelés: 28,5 g (82%)

VRK (SiO₂): 10%-os vizes NaCl–etanol 3:7, R_f=0,35

Olvadáspont: 264°C (Irodalmi op.: 265°C (víz)) [80]

Az anyag spektroszkópiai adatai megegyeznek a szakirodalomban [80] leírtakkal.

4.2.11. 4-Klórpiridin-2,6-dikarbonildiklorid (20) előállítása (20. ábra)

Egy csepegtető tölcserrel, argon bevezetéssel és visszafolyó hűtővel ellátott 25 ml-es gömblombikba bemértem a kelidámsavat (**19**) (1 g, 5,0 mmol), és DMF-ot (1–2 csepp) adtam hozzá. Ezután az elegyhez SOCl₂-ot (7,3 ml, 11,9 g, 100 mmol) csepegtettem. 2 óra forralás után ledesztilláltam a SOCl₂-ot. Barna olajat kaptam. Hexánnal eldörzsöltem, majd szűrtem. Barna szilárd kristályokat kaptam.

Termelés: 0,84 g (71%)

VRK (SiO₂): telített NaCl–etanol 3:7, R_f=0,69

Olvadáspont: 96°C (hexán) (irodalmi op.: 97–98°C (petroléter)) [81]

Az anyag IR spektroszkópiai adatai megegyeznek a szakirodalomban [81] leírtakkal.

4.2.12. A Michael-addíciós próbareakció (27) általános leírása (26. ábra)

Egy argon bevezetéssel és visszafolyós hűtővel ellátott 25 ml-es gömblombikba bemértem a nitrometánt (163 µl, 3,00 mmol, 183 mg) és a kalkont (208 mg, 1,00 mmol), majd acetonitrilt (200 µl) adtam hozzá. Hozzáadtam a megadott mennyiségű DBU-t (*1. táblázat*), majd a megfelelő katalizátor [(S,S)-**12**, (S,S)-**26**, (S,S)-**13**, (S,S)-**15**] acetonitriles (300 µl) oldatát. A reakcióelegyet a reakció lejátszódásáig szobahőmérsékleten kevertettem, mialatt a reakció előrehaladását VRK analízissel (SiO₂ VRK, EtOAc–hexán 1:3) követtem. A reakció lejátszódása után az oldószert lepároltam. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottam SiO₂ adszorbensen EtOAc–hexán 1:3 eluens alkalmazásával.

Termelés (ld. *1. táblázat*)

VRK (SiO₂): EtOAc–hexán 5:1, R_f=0,45

4.2.13. Dimetil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2,6-dikarboxilát (28) előállítása (27. ábra)

Egy argon bevezetéssel, csepegtető tölcserrel és buborékszámológóval ellátott 250 ml-es gömblombikban a kelidámsavat (**19**) (14 g, 69 mmol) MeOH-ban (141 ml) kevertettem. A szuszpenzióhoz jég-só hűtőfürdő alkalmazása közben becsepegtettem a SOCl_2 -ot (28,3 ml, 45,98 g, 390 mmol). A reakcióelegyet 1 óráig ugyanezen hőmérsékleten, majd szobahőmérsékleten kevertettem. Az illékony komponenseket vízsugárvákuummal lepároltam, majd ammónium-acetát vizes oldatát (148 ml, 8%-os) adtam a kapott fehér porhoz. Negyedórás kevertetést követően a sárgás oldatból sárgásbarna por vált ki. Éjszakára hűtőbe tettem, majd szűrtem, vízzel mostam, és infralámpa alatt szárítottam a sárgásbarna kristályokat. A nyersterméket MeOH-ból aktív szenes derítéssel átkristályosítottam. Fehér kristályokat kaptam.

Termelés: 9,79 g (67%)

VRK (SiO_2): MeOH–toluol 1:4, $R_f=0,27$

Olvadáspont: 168°C (MeOH) (irodalmi op.: 169°C (MeOH) [80])

Az anyag spektroszkópiai adatai megegyeznek a szakirodalomban [80] leírtakkal.

4.2.14. Dimetil-4-benziloxipiridin-2,6-dikarboxilát (29) előállítása (28. ábra)

Egy golyóshűtővel, buborékszámológóval és argon bevezetéssel ellátott 100 ml-es gömblombikba a **28** dimetil-kelidamátot (2,94 g, 13,9 mmol) mértem be, majd hozzáadtam a K_2CO_3 -ot (3,19 g, 23,1 mmol), és a portölcserén maradt anyagot DMF-dal (28 ml) bemostam. Az így kapott szuszpenzióhoz kevertetés mellett becsepegtettem a benzil-bromidot (1,77 ml, 2,63 g, 15,4 mmol). A kapott reakcióelegyet 50°C-on kevertettem. Enyhén rózsaszínű lett az oldat. A reakciót VRK analízissel (SiO_2 VRK, MeOH–toluol 1:4) követtem. 12,5 óra elteltével feldolgoztam a reakcióelegyet. Először lepároltam a DMF-ot, majd a maradékhoz CH_2Cl_2 -t és vizet (100–100 ml) adtam. A fázisokat alaposan összeráztam, majd elválasztottam. A vizes fázist még CH_2Cl_2 -nal (3×50 ml) kiráztam. Az egyesített szerves fázist vízmentes MgSO_4 felett szárítottam, szűrtem és bepároltam, a kapott nyersterméket MeOH-ból átkristályosítottam. Fehér port kaptam.

Termelés: 3,26 g (78%)

VRK (SiO_2): MeOH–toluol 1:4, $R_f=0,55$

Olvadáspont: 111–112°C (MeOH) (irodalmi op.: 110–111°C (toluol)) [80]

Az anyag spektroszkópiai adatai megegyeznek a szakirodalomban [80] leírtakkal.

4.2.15. (4-Benziloxipiridin-2,6-diil)dimetanol (30) előállítása (29. ábra)

Egy visszafolyós hűtővel és argon bevezetéssel ellátott 50 ml-es gömblombikban a **29** benziloxi-diészter (1,67 g, 5,54 mmol) EtOH-os (17 ml) szuszpenzióját kevertettem. A lombikot jeges-vízzel hűtöttem, és 0°C-on hozzáadtam a nátrium-tetrahidridoborátot (1,13 g, 29,9 mmol). Az így kapott reakcióelegyet 10 percig ezen a hőmérsékleten, majd fél órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettem. Ezt követően forraltam azt. A reakciót VRK analízissel (SiO₂ VRK, MeOH–toluol 1:4) követtem. A lombik tartalmát 12 óra forralás után feldolgoztam. Acetont (20 ml) adtam hozzá, és másfél órán át forraltam. Ezt követően az illékony komponenseket lepároltam. A maradékhoz telített K₂CO₃ oldatát (20 ml) adtam, 45 percig forraltam, majd az illékony komponenseket lepároltam. Vizet (100 ml) adtam hozzá, és DCM-nal (3×100 ml) kiráztam. Az egyesített szerves fázist vízmentes MgSO₄ felett szárítottam, szűrtem, bepároltam. A száraz nyersterméket DCM-ból átkristályosítottam. Fehér kristályokat kaptam.

Termelés: 1,21 g (89%)

VRK (SiO₂): MeOH–toluol 1:4, R_f=0,36

Olvadáspont: 102–103°C (DCM) (irodalmi op.: 101–102°C (petroléter))[97]

Az anyag spektroszkópiai adatai megegyeznek a szakirodalomban [97] leírtakkal.

4.2.16. 4-Benziloxipiridin-2,6 -dimetanol-di-*p*-toluolszulfonát (31) előállítása (30. ábra)

Egy 100 ml-es gömblombikba bemértem a **30** benziloxi-diolt (0,61 g, 2,47 mmol), hozzáadtam DCM-t (15 ml) és 40%-os KOH vizes oldatát (15 ml). Az így kapott keverékhez 0°C-on kevertetés közben beadagoltam a TsCl-ot (1,06 g, 5,54 mmol). Az elegyet 10 percig 0°C-on, majd 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettem. Ezt követően vizet (70 ml) és DCM-t (70 ml) adtam hozzá. A fázisokat alaposan összeráztam, majd elválasztottam. A vizes fázist még DCM-nal (2×70 ml) kiráztam. Az egyesített szerves fázist vízmentes MgSO₄ felett szárítottam, szűrtem és bepároltam, a kapott nyersterméket DCM–MeOH keverék oldószerből átkristályosítottam. Fehér port kaptam.

Termelés: 1,24 g (90%)

VRK (SiO₂): MeOH–toluol 1:4, R_f=0,68

Olvadáspont: 118°C (DCM–MeOH) (irodalmi op.: 116–117°C) [80]

Az anyag spektroszkópiai adatai megegyeznek a szakirodalomban [80] leírtakkal.

4.2.17. (4S,14S)-(+)-19-Benziloxi-4,14-dimetil-3,6,9,12,15-pentaoxa-21-azabicyclo[15.3.1]henejkoza-1(20),17,19-trién [(S,S)-33] előállítása (31. ábra)

Argon atmoszféra alatt kihevített gömblombikba beadagoltam a NaH 60%-os ásványolajos keverékét (8,5 g, 212,4 mmol), majd THF-t (105 ml) adtam hozzá és 0°C-ra hűtöttem a szuszpenziót. Ezután becsepegtettem a dimetil-szubsztituált tetraetilénglikol [(S,S)-32] (8,29 g, 37,27 mmol) előre elkészített THF-os (460 ml) oldatát. Az így kapott reakcióelegyet fél órán át szobahőmérsékleten, majd 4 órán át 70°C-on kevertettem. Aceton-szárazjeges hűtéssel –20°C alá hűtöttem az elegyet, melyhez 20 perc alatt adtam hozzá a szintén előre elkészített **31** ditionilát THF-os (570 ml) oldatát. A reakció 17 óra alatt lejártszódott. Az oldószer lepárlása után a maradékot vízzel (250 ml) és CH₂Cl₂-nal (200 ml) választótölcsérbe mostam, a fázisokat alaposan összeráztam, elválasztottam, majd a vizes fázist CH₂Cl₂-nal (3x200 ml) még kiráztam. Az egyesített szerves fázist MgSO₄-tal szárítottam, szűrtem, az illékony komponenseket lepároltam. A nyersterméket Al₂O₃ adszorbensen EtOH–toluol 1:80 eluens alkalmazásával oszlopkromatográfiás úton tisztítottam. Sárgásbarna olajat kaptam.

Termelés: 8,67 g (49%)

VRK (Al₂O₃): EtOH–toluol 1:20, R_f=0,52

[α]_D²⁵= +5,2 (c 1,322, CH₂Cl₂);

A termék spektroszkópiai adatai megegyeznek az irodalomban leírtakkal [98].

4.2.18. (4S,14S)-(+)-4,14-Dimetil-3,6,9,12,15-pentaoxa-21-azabicyclo[15.3.1]henejkoza-1(20),17-dién-19-on [(S,S)-34] előállítása (32. ábra)

Pd/C katalizátort (10%-os, 0,81 g) etanolban (50 ml) szuszpendáltam, majd fél órán keresztül előhidrogénezést végeztem. Ezután ehhez a szuszpenzióhoz csepegtetőtölcséren keresztül adtam hozzá a benziloxi-csoportot tartalmazó (S,S)-33 koronaéter (8,00 g, 18,58 mmol) etanolos (150 ml) oldatát, majd légköri nyomáson, szobahőmérsékleten 3 órán át végeztem a hidrogénezést. A reakció lejátszódása után a katalizátort kiszűrtem, 3x10 ml etanollal mostam, majd az illékony komponenseket lepároltam. A nyersterméket oszlopkromatográfiás úton

Al₂O₃ adszorbensen EtOH–toluol 1:20 eluens alkalmazásával tisztítottam. Sárgásbarna olajat kaptam.

Termelés: 5,14 g (81%)

VRK (Al₂O₃): EtOH–toluol 1:20, R_f=0,11

[α]_D²⁵= +24,2 (c 0,808, CH₂Cl₂).

A termék spektroszkópiai adatai megegyeznek az irodalomban [98] leírtakkal.

4.2.19. Dimetil-4-alliloxipiridin-2,6-dikarboxilát (35) előállítása (34. ábra)

Egy golyóshűtővel, buborékszámolóval és argon bevezetéssel ellátott 100 ml-es gömblombikba bemértem a **28** dimetil-kelidamátot (5,46 g, 25,9 mmol), majd a K₂CO₃-ot (5,93 g, 42,9 mmol), és a portölcséren maradt anyagot DMF-dal (55 ml) bemosztam. Ezt követően kevertetés mellett becsepegtettem az allil-bromidot (2,46 ml, 3,44 g, 28,4 mmol). A kapott reakcióelegyet 50°C-on kevertettem. Enyhén rózsaszínű lett az oldat. A reakciót VRK analízissel (SiO₂ VRK, MeOH–toluol 1:4) követtem. 12,5 óra elteltével feldolgoztam a reakcióelegyet. Először lepároltam a DMF-ot, majd a maradékhoz CH₂Cl₂-t és vizet (100–100 ml) adtam. A fázisokat alaposan összeráztam, majd elválasztottam. A vizes fázist még CH₂Cl₂-nal (3×50 ml) kiráztam. Az egyesített szerves fázist vízmentes MgSO₄ felett szárítottam, szűrtem és bepároltam. A kapott nyersterméket MeOH-ból átkristályosítottam. Fehér port kaptam.

Termelés: 3,27 g (50%)

VRK (SiO₂): MeOH–toluol 1:4, R_f=0,5

Olvadáspont: 94–95°C (MeOH) (irodalmi op.: 93–94°C (MeOH)) [80]

Az anyag spektroszkópiai adatai megegyeznek a szakirodalomban [80] leírtakkal.

4.2.20. (4-Alliloxipiridin-2,6-diil)dimetanol (36) előállítása (35. ábra)

Egy visszafolyós hűtővel és argon bevezetéssel ellátott 100 ml-es gömblombikban a 35 alliloxi-diészter (4,15 g, 16,5 mmol) EtOH-os (42 ml) szuszpenzióját kevertettem. A lombik tartalmát jég-víz hűtőfürdő alkalmazásával 0°C-ra hűtöttem, majd hozzáadtam a nátrium-tetrahidridoborátot (1,61 g, 61 mmol). Az így kapott reakcióelegyet 10 percig ezen a hőmérsékleten, majd fél órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettem. Ezt követően forraltam azt. A reakciót VRK analízissel (SiO₂ VRK, MeOH–toluol 1:4) követtem. A lombik tartalmát 12 óra forralás után feldolgoztam. Acetont (50 ml) adtam hozzá, és másfél órán át forraltam. Ezt követően az illékony komponenseket lepároltam. Na₂CO₃ telített oldatát (63 ml) adtam hozzá, és 45 percig forraltam, majd bepároltam. Vízet (50 ml) adtam hozzá, és DCM-nal (3×100 ml) kiráztam. Az egyesített szerves fázist vízmentes MgSO₄ felett szárítottam, szűrtem, bepároltam. A száraz nyerterméket vízből átkristályosítottam. Fehér kristályokat kaptam.

Termelés: 1,72 g (53%)

VRK (SiO₂): MeOH–toluol 1:4, R_f=0,24

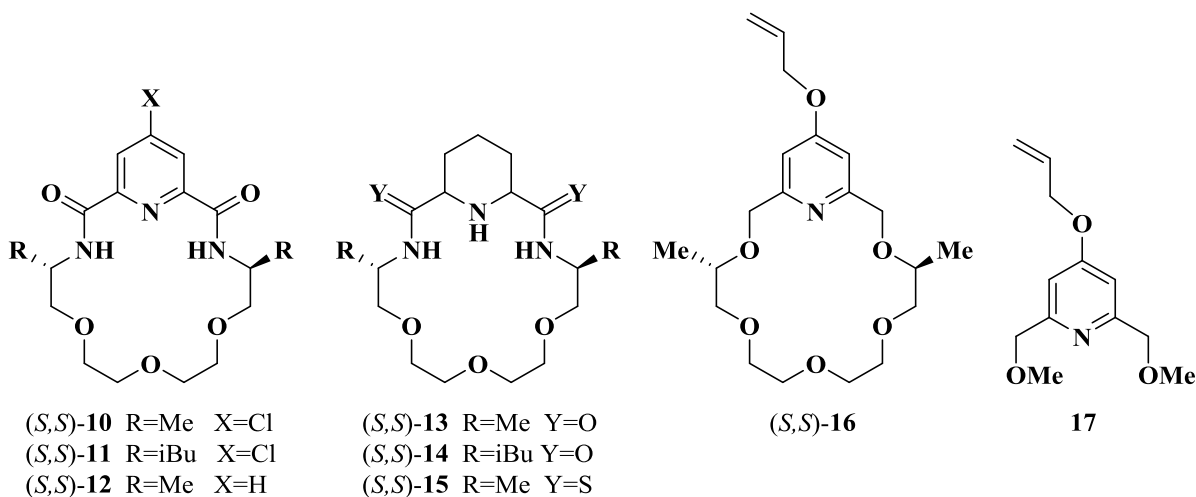
Olvadáspont: 121–123°C (víz) (irodalmi op.: 121–122°C (víz)) [100]

Az anyag spektroszkópiai adatai megegyeznek a szakirodalomban [100] leírtakkal.

5. Az eredmények összefoglalása

Tudományos diákköri munkám során a kereskedelemből könnyen beszerezhető és viszonylag olcsó alapanyagokból kiindulva olyan piridinszármazékokat szintetizáltam, melyek a megfelelő királis diaminokkal reagáltatva az irodalomban újak számító optikailag aktív piridino-18-korona-6-éter típusú makrociklusokat [(S,S)-**10**–(S,S)-**12**] eredményeztek (45. ábra). Az utóbbi makrociklusokat piperidino-koronaéter-származékokká [(S,S)-**13**–(S,S)-**15**] alakítottam. Ezzel sikerült elsőként piperidino-koronaéter vázat kialakítanom. Ezek a makrociklusok aszimmetrikus *Michael*-reakciók potenciális organokatalizátorai. A piridino-koronaéterek [(S,S)-**10**–(S,S)-**12**] pK_a értékét UV–pH titrálással, a piperidino-koronaéterekét [(S,S)-**13**, (S,S)-**14**] potenciometrikus titrálással határozták meg. A pK_a értékek ismeretében a vizsgálendő aszimmetrikus reakció finomhangolható. A piridingyűrű négyes helyzetében lévő klóratomnak, illetve a kiralitáscentrumokon lévő alkilcsoportoknak az enantioszelektivitásra gyakorolt hatását fogom tanulmányozni.

További munkám során enantiomertiszta 4-alliloxipiridino-18-korona-6-éter [(S,S)-**16**], illetve 2,6-bisz(metoximetil)piridin-származék (**17**) szintézisét valósítottam meg, melyeket terminális kettős kötésüknek köszönhetően molekuláris lenyomatú polimerek (MIP) monomerjeként tudtam felhasználni (45. ábra).



45. ábra

Koronaétereket eddig nem alkalmaztak MIP-ek funkcionális monomereként. Kísérleteink során igazoltuk, hogy az enantiomerfelimeréshez szükséges a makrogyűrű jelenléte. Királis funkcionális monomer esetén racém templát is elegendő, akirális koronaéternél pedig enantiomertiszta templát köré felépített polimer tudta elválasztani az 1-NEA enantiomerjeit egymástól nagy IF, illetve EF értékekkel. Az 1-NEA templát köré felépített polimer nagy

szelektivitással tudta az 1-NEA-t megkülönböztetni az 1-NEA-hoz szerkezetileg és elektronikusan hasonló protonált aralkil aminoktól.

Összehasonlítottuk a piridin-, illetve a benzo-18-korona-6-éter alapú MIP-ek enantiomer megkülönböztető képességét. A szakirodalommal összhangban a nitrogéntartalmú koronaéternél értünk el jobb enantiomerelválasztást. Az általunk előállított MIP-ek alkalmasak primer aminocsoportot tartalmazó gyógyszerhatóanyagok szabályozott hatóanyagleadására, így ipari jelentőséggel is bírnak.

6. Irodalomjegyzék

1. Hamilton, A. D. *Advances in Supramolecular Chemistry* **1990**, 1, 1–64.
2. Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2495–2496., *ibid* 7017–7036.
3. Davidson, R. B.; Bradshaw, J. S.; Jones, B. A.; Dalley, N. K.; Christensen, J. J.; Izatt, R. M. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 353–357.
4. Bradshaw, J. S.; Thomson, P. K.; Izatt, R. M.; Morin, F. G.; Grant, D. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, 21, 897–901.
5. Bradshaw, J. S.; Colter, M. L.; Nakatsuji, Y.; Spencer, N. O.; Brown, M. F.; Izatt, R. M.; Arena, G.; Tse, P. K.; Wilson, B. E.; Lamb, J. D.; Dally, N. K.; Morin, F. G.; Grant, D. M. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4865–4872.
6. Pirkle, W. H.; Pochapsky, T. C. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 347–362.
7. Zhang, X. X.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 3313–3361.
8. Izatt, R. M.; Wang, T. M.; Hathaway, J. K.; Zhang, X. X.; Curtis, J. C.; Bradshaw, J. S.; Zhu, C. Y.; Huszthy, P. *J. Incl. Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1994**, 17, 157–175.
9. Berthod, A. *Anal. Chem.* **2006**, 78, 2093–2099.
10. Stoddart, J. F.; Szarek, W. A. *Canad. J. Chem.* **1968**, 46, 3061–3069.
11. Kyba, E. P.; Siegel, M. G.; Sousa, L. R.; Sogah, G. D. Y.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2691–2692.
12. Kyba, E. P.; Timko, J. M.; Kaplan, L. J.; Jong, F.; Gokel, G. W.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2692–2693.
13. Peacock, S. C.; Domeier, L. A.; Gaeta, F. C. A.; Helgeson, R. C.; Timko, J. M.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 8190–8202.
14. Peacock, S. C.; Walba, D. M.; Gaeta, F. C. A.; Helgeson, R. C.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2043–2052.
15. Newcomb, M.; Toner, J. L.; Helgeson, R. C.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4941–4947.
16. Horváth, G.; Huszthy, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 4573–4583.
17. Sousa, L. R.; Sogah, G. D. Y.; Hoffmann, D. H.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 4569–4576.
18. Horváth, V.; Takács, T.; Horvai, G.; Huszthy, P.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. *Anal. Lett.* **1997**, 30, 1591–1609.
19. Thoma, A. P.; Viviani-Nauer, A.; Schellenberg, K. H.; Bedekovic, D.; Pretsch, E.; Prelog, V.; Simon, W. *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 2303–2316.

20. Yasaka, Y.; Yamamoto, T.; Kimura, K.; Sono, T. *Chem. Lett.* **1980**, 769–772.
21. Huszthy, P.; Bakó, P.; Makó, A.; Tőke, L. *Magyar Kémiai Folyóirat – Összefoglaló közlemények* **2005**, *111*, 55–61.
22. Makó, A.; Bakó, P.; Szöllősy, Á.; Bakó, T.; Peltz, Cs.; Keglevich, P. *Arkivoc* **2009**, 165–179.
23. Wang, T. M.; Bradshaw, J. S.; Huszthy, P.; Kou, X. L.; Dalley, N. K.; Izatt, R. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 1–10.
24. Bradshaw, J. S.; Huszthy, P.; Redd, J. T.; Zhang, X. X.; Wang, T.; Hathaway, J. K.; Young, J.; Izatt, R. M. *Pure & Appl. Chem.* **1995**, *67*, 691–695.
25. Huszthy, P.; Samu, E.; Vermes, B.; Mezey-Vándor, G.; Nógrádi, M.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1491–1504.
26. Samu, E.; Huszthy, P.; Somogyi, L.; Hollósi, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2775–2795.
27. Lakatos, Sz.; Fetter, J.; Bertha, F.; Huszthy, P.; Tóth, T.; Farkas, V.; Orosz, Gy.; Hollósi, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1012–1022.
28. Huszthy, P.; Vermes, B.; Báthori, N.; Czugler, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9371–9377.
29. Szalay, L.; Farkas, V.; Vass, E.; Hollósi, M.; Móczár, I.; Pintér, Á.; Huszthy, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1487–1493.
30. Newcomb, M.; Gokel, G. W.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6810–6811.
31. Newcomb, M.; Timko, J. M.; Walba, D. M.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6392–6398.
32. Bradshaw, J. S.; Maas, G. E.; Lamb, J. D.; Izatt, R. M.; Christensen, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 467–474.
33. Davidson, R. B.; Dalley, N. K.; Izatt, R. M.; Bradshaw, J. S.; Campana, C. F. *Isr. J. Chem.* **1985**, *25*, 33–38.
34. Bradshaw, J. S.; Huszthy, P.; McDaniel, C. W.; Zhu, C. Y.; Dalley, N. K.; Izatt, R. M.; Lifson, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3129–3137.
35. Farkas, V.; Szalay, L.; Vass, E.; Hollósi, M.; Horváth, Gy.; Huszthy, P. *Chirality* **2003**, *15*, S65–S73.
36. Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.
37. Jen, W. S.; Wiener, J. J. M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874–9875.
38. Dalko, P. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175.

39. Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis –From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, Germany **2005**.
40. Dalko, P. I. *Enantioselective organocatalysis – Reactions and Experimental Procedures*, Wiley-VCH: Weinheim, Germany **2007**.
41. Gaunt, M. J.; Johansson, C. C. C.; McNally, A.; Vo, N. T. *Drug Discovery Today* **2007**, *12*, 8–27.
42. List, B. *Asymmetric Organocatalysis*, Springer Science+Business Media: Heidelberg, Germany **2010**.
43. Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713–5743.
44. Bakó, P.; Szöllősy, A.; Bombicz, P.; Tőke, L. *Synlett* **1997**, 291–292.
45. Sigman, M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901–4902.
46. Miller, S.; Copeland, G. T.; Papaioannou, N.; Horstmann, T. E.; Ruel, E. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1629–1630.
47. Corey, E. J.; Grogan, M. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157–160.
48. Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964–12965.
49. Copeland, G. T.; Jarvo, E. R.; Miller, S. J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713–5743.
50. Guan, X.-Y.; Jiang, Y.-Q.; Shi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2150–2155.
51. Bach, T.; Bergmann, H.; Harms, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2302–2304.
52. Kyba, E. P.; Hudson, C. W.; McPaul, M. J.; John, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8053–8054.
53. Ohshima, T.; Xu, Y.; Takita, R.; Shimizu, S.; Zhong, D.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14546–14547.
54. Poupart, M. A.; Fazal, G.; Goulet, S.; Mar, L. T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1356–1361.
55. Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Palmieri, A.; Petrini, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 933–971.
56. Funabashi, K.; Saida, Y.; Kanai, M.; Arai, T.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7557–7558.
57. Yamaguchi, M.; Igarashi, Y.; Reddy, R. S.; Shiraishi, T.; Hirama, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11223–11236.
58. Enders, D.; Seki, A. *Synlett* **2002**, 26–28.
59. Bakó, T.; Bakó, P.; Szöllősy, M.; Czugler, M.; Keglevich, G.; Tőke, L. *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*, 203–209.
60. Novák, T.; Tatai, J.; Bakó, P.; Czugler, M.; Keglevich, G.; Tőke, L. *Synlett* **2001**, 424–426.
61. Bakó, P.; Bajor, Z.; Tőke, L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 3651–3655.

62. Bakó, P.; Novák, T.; Ludányi, K.; Pete, B.; Tőke, L.; Keglevich, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2373–2380.
63. Bakó, P.; Czinege, E.; Bakó, T.; Czugler, M.; Tőke, L. *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 4539–4551.
64. Bakó, P.; Vizvárdi, K.; Bajor, Z.; Tőke, L. *Chem. Commun.* **1998**, 1193–1194.
65. Bakó, P.; Szöllősy, M.; Bombicz, P.; Tőke, L. *Synlett* **1997**, 291–292.
66. Bakó, P.; Kiss, T.; Tőke, L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7259–7262.
67. Alexander, C.; Andersson, H.; Andersson, L.; Ansell, R.; Kirsch, N.; Nicholls, I.; O'Mahony, J.; Whitcombe, M. *J. Mol. Recognit.* **2006**, *19*, 106–180.
68. Ramstrom, O.; Ansell, R. *Chirality* **1998**, *10*, 195–209.
69. Maier, N.; Franco, P.; Lindner, W. *J. Chromatogr. A* **2001**, *906*, 3–33.
70. Svenson, J.; Nicholls, I. *Anal. Chim. Acta* **2001**, *435*, 19–24.
71. Kempe, M. *Tech. Instrum. Anal. Chem.* **2001**, *23*, 395–400.
72. Schweitz, L.; Spegel, P.; Nilsson, S. *Electrophoresis* **2001**, *22*, 4053–4063.
73. Adbo, K.; Nicholls, I. *Anal. Chim. Acta* **2001**, *435*, 115–120.
74. Haupt, K. *Chem. Commun.* **2003**, 171–178.
75. Wulff, G. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1–28.
76. Suedee, R.; Srichana, T.; Rattananont, T. *Drug Delivery* **2002**, *9*, 19–30.
77. Mayes, A.; Whitcombe, M. *Adv. Drug. Del. Rev.* **2005**, *57*, 1742–1778.
78. Wulff, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1812–1832.
79. Andersson, L.; Sellergren, B.; Mosbach, K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5211–5214.
80. Horváth, Gy.; Rusa, C.; Köntös, Z.; Gerencsér, J.; Huszthy, P. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 3719–3731.
81. De Bo, G.; De Winter, J.; Gerbaux, P.; Fustin, C-A. *Angew. Chem.* **2011**, *50*, 9093–9096.
82. Govender, T.; Hariprakash, H. K.; Kruger, H. G.; Marchand, A. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1553–1557.
83. Huszthy, P.; Oue, M.; Bradshaw, J. S.; Zhu, C. Y.; Wang, T.; Dalley, N. K.; Curtis, J. C.; Izatt, R. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5383–5394.
84. Pearson, R. G.; Williams, F. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3073–3075.
85. Chênevert, R.; Dickman, M. *Tetrahedron:Asymmetry* **1992**, *3*, 1021–1024.
86. Vakulya, B.; Varga, Sz.; Csámpai, A.; Soós, T.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967–1969.
87. Mdoe, J. E. G.; Clark, J. H.; Macquarrie, D. J. *Synlett* **1998**, 625–627.
88. Boruah, A.; Baruah, M.; Prajapati, D.; Sandhu, J. S. *Chem. Lett.* **1996**, 965–966.

89. Michaud, D.; Abdallah-El Ayoubi, S.; Dozias, M.-J.; Toupet, L.; Texier-Boullet, F.; Hamelin, J. *Chem. Commun.* **1997**, 1613–1614.
90. Michaud, D.; Texier-Boullet, F.; Hamelin, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7563–7564.
91. Ono, N.; Kamimura, A.; Kaji, A. *Synthesis* **1984**, 226–227.
92. Pollini, G. P.; Barco, A.; De Giuli, G. *Synthesis* **1972**, 44–45.
93. Chavan, S. P.; Pasupathy, K.; Venkatraman, M. S.; Kale, R. R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6879–6882.
94. Nakashita, N.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 845–860.
95. Derri Alcantara, M. P.; Escribano, F. C.; Gómez-Sánchez, A.; Diáñez, M. J.; Estrada, M. D.; López-Castro, A.; Pérez-Garrido, S. *Synthesis* **1996**, 64–70.
96. Zia-Ebrahimi, M.; Huffman, G. W. *Synthesis* **1996**, 215–218.
97. Busto, E.; Gonzalez-Alvarez, A.; Gotor-Fernandez, V.; Alfonso, I.; Gotor, V. *Tetrahedron* **2010**, 66, 6070–6077.
98. Horváth, Gy.; Huszthy, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 4573–4583.
99. Bradshaw, J. S.; Huszthy, P.; Wang, T. M.; Zhu, C. Y.; Nazarenko, A. Y.; Izatt, R. M. *Supramol. Chem.* **1993**, 1, 267–275.
100. Bradshaw, J. S.; Nakatsuji, Y.; Huszthy, P.; Wilson, B. E.; Dalley, N. K.; Izatt, R. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 353–360.
101. Suedee, R. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* **2013**, 20, 235–268.
102. Völgyi, G.; Ruiz, R.; Box, K.; Comer, J.; Bosch, E.; Takács-Novák, K. *Anal. Chim. Acta* **2007**, 583, 418–428.
103. Weber, E.; Koehler, H.-J. *J. Prakt. Chem.* **1995**, 337, 451–455.